

**UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR  
FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA**



**PROPUESTA DE UN METODO PARA LA INCORPORACION DE  
CLOTRIMAZOL EN UNA MATRIZ HIDROFILICA ANIONICA COMO  
SUSTRATO PARA LA PREFORMULACION DE UN  
POLVO MEDICADO DE USO TOPICO**

**TRABAJO DE GRADUACION PRESENTADO POR:**

**JENNIFER MARICELA GUZMAN MELGAR**

**ANDREA JULIETTE MILIANI MEJIA**

**PARA OPTAR AL GRADO DE:**

**LICENCIATURA EN QUIMICA Y FARMACIA**

**JUNIO 2010**

**SAN SALVADOR, EL SALVADOR, CENTRO AMERICA**

**UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR**

**RECTOR**

MSc. RUFINO ANTONIO QUEZADA SANCHEZ

**SECRETARIO GENERAL**

LIC. DOUGLAS VLADIMIR ALFARO CHAVEZ

**FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA**

**DECANO**

LIC. SALVADOR CASTILLO AREVALO

**SECRETARIA**

MSc. MORENA LIZETTE MARTINEZ DE DIAZ

## **COMITE DE TRABAJO DE GRADUACION**

### **COORDINADORA GENERAL**

Licda. María Concepción Odette Rauda Acevedo.

### **ASESORA DE AREA DE INDUSTRIA FARMACEUTICA, COSMETICA Y VETERINARIOS:**

Licda. Ana Cecilia Monterrosa Fernández.

### **ASESORA DE AREA DE CONTROL DE CALIDAD DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS, COSMETICOS Y VETERINARIOS:**

Licda. Zenia Ivonne Arévalo de Márquez

### **DOCENTES DIRECTORES:**

Lic. René Antonio Rodríguez Soriano

Licda. Guadalupe del Carmen Abrego

## AGRADECIMIENTOS

Este trabajo me permitió aplicar y relacionar gran parte de los conocimientos que adquirí durante mi camino en la carrera de Licenciatura en Química y Farmacia, pero especialmente en la asignatura de Tecnología Farmacéutica. Gracias al apoyo de mis asesores Lic. René Rodríguez Soriano y Licda. Guadalupe Ábrego.

**Lic. René Rodríguez Soriano**, le agradezco su apoyo incondicional tanto docente como personal, el cual fue base y columna vertebral para poder culminar este proceso, gracias por defender el trabajo con amor y por ser empático ante las diversas contrariedades que durante el desarrollo surgieron; gracias por su paciencia y sus palabras de ánimo en los momentos que más lo necesité y recordarme que no existen obstáculos, sino oportunidades para enriquecer el proceso. Nuevamente gracias por ser buen asesor y buen amigo.

Le agradezco a mi familia el apoyo moral y la paciencia que siempre me tienen para soportar mis malos momentos y para apoyarme en los momentos difíciles;

**Mami, Papi, Toto**, gracias por estar siempre pendientes de mi.

**Toto**, gracias por ser un super hermano, TE QUIERO!

**Mami, Papi**, gracias por darme lo mejor de ustedes, gracias por inculcarme desde chiquita la disciplina y el sentido de la responsabilidad que me exigen hacer las cosas al máximo de mis capacidades y dar lo mejor de mí en cada cosa que me propongo.

Gracias a mis jefes por darme no solo flexibilidad de horarios sino también palabras de aliento, muestras de entusiasmo y lindos gestos; **Lic. Julio Butter, Lic. Douglas Pacheco**, gracias por permitirme desarrollarme con ustedes y adquirir la experiencia que solo la práctica laboral confiere; gracias por ser unos jefes comprensivos y por sus consejos laborales y personales.

**Lic. LuVaq**, gracias por su amistad y apoyo, y especialmente muchas gracias por tener la paciencia de enseñarme tantas cosas y forjarme disciplina, paciencia y carácter, los cuales me han ayudado no solo en el trabajo, sino en mi vida en general y por ende me sirvieron enormemente para culminar este proceso y poder emprender nuevos retos.

Gracias a mis amigos que en cada defensa estuvieron pendientes y me ayudaron a organizar y preparar todo, **Kriscia, Faby, Nachito**, Gracias!.

**GRACIAS A TODOS, LOS SUPER QUIERO!**

Por último, pero no menos importante. Gracias **DIOSITO** porque me permitiste verte, gracias porque cada día me das fortaleza para salir adelante, gracias porque me das “la serenidad para aceptar las cosas que no puedo cambiar, **paciencia** para cambiar las que sí puedo y sabiduría para reconocer la diferencia”. Gracias por permitirme darme cuenta que *el secreto de mi felicidad no está en obtener todo lo que quiero cuando yo lo quiero, sino en disfrutar esforzándome por conseguirlo cuando tú decidas que me lo merezco.*

**Jennifer Guzmán**

## **AGRADECIMIENTOS**

**A DIOS:** Por regalarme vida para lograr todo lo que me he propuesto, por iluminar mi mente, por todas las personas maravillosas que ha permitido que lleguen a mi vida y por estar en todo momento conmigo.

**A mis padres:** Por brindarme su apoyo desde mi nacimiento hasta el día de hoy por aceptar y respetar mis decisiones. Por desear siempre lo mejor para mí y la fortaleza que me dan para salir adelante.

**A mi hermano:** Por todas las cosas que hemos compartido juntos y por protegerme siempre por su comprensión y cariño.

**A mis primos:** Por estar pendientes de mí, alegrarse por mis logros y todos esos momentos que disfrutamos juntos.

**A mi tío Edgar y tía Mayra:** Por su nobleza y toda la ayuda que me han brindado.

**A mis amigos:**

- **Lidisze:** Por estar siempre que te necesite por esas palabras de ánimo y todo el tiempo que compartimos a lo largo de nuestra carrera.

- **Héctor:** Un amigo incondicional, gracias por quererme como a una hermana y preocuparte siempre por mi.
- **Saúl:** Por ser una persona con la que siempre se puede contar, sincero y noble.
- **Vanne:** por ser tan especial conmigo y querer siempre lo mejor para mi.
- **Kathy Cañas:** por esos días de estudio, tu bondad y por ofrecerme ayuda siempre que la necesito.
- **Ofe:** por tu discreción, tu sinceridad y la fiel amistad que me has brindado.
- **Gerald:** por todo el apoyo, colaboración y cariño desinteresado que me has dado.
- **Isa:** por escucharme y comprenderme, por tu sinceridad y lealtad.
- **Marielos:** por todo el tiempo que compartimos, por estar conmigo en momentos difíciles.
- **Barry:** por tu amistad sincera y la alegría que transmitís aun en los momentos difíciles.

**A Patricia Marengo:** Por su comprensión, por ser mi guía y enseñarme que de todo lo malo de la vida se puede obtener algo bueno.

**Al Licenciado René Rodríguez Soriano;** por sus consejos, enseñanzas y apoyo incondicional.

**A la Licenciada Guadalupe Abrego;** por su colaboración y a la **Licenciada Jeannette Mina** por apoyarnos en la parte experimental de nuestra investigación.

Mi más sincero agradecimiento a todas las personas antes mencionadas, gracias por formar parte de mi vida, por toda la ayuda que me han brindado a lo largo de mi carrera y de mi vida. Me siento afortunada de contar con su amor comprensión y sinceridad.

**Andrea Miliani.**

## INDICE

	Pág.
Resumen	
Capítulo I	
1.0. Introducción	xxiii
Capítulo II	
2.0. Objetivos	26
Capítulo III	
3.0. Marco Teórico	27
3.1. La piel	27
3.1.1. Generalidades de la piel	27
3.1.2. Estructura de la piel	27
3.1.3. Composición química de la piel	32
3.1.4. Funciones de la piel	32
3.1.5. Problemas de la piel	34
3.2. Sistemas matriciales	46
3.2.1. Características de los sistemas matriciales	46

3.2.2. Clasificación de los sistemas matriciales	47
3.2.3. Principales características de las matrices hidrofílicas	49
3.2.4. Fenómeno de hinchamiento y erosión en matrices hidrofílicas	50
3.2.5. Matriz hidrofílica de alginato de sodio	52
3.2.6. Datos monográficos y propiedades del alginato de sodio	54
3.2.7. Datos monográficos y propiedades del clotrimazol	59
3.3. Propiedades de las partículas	66
3.3.1. Tamaño de partícula	66
3.3.2. Porosidad o volumen de espacio vacío	68
3.3.3. Grado de hinchamiento	69
3.3.4. Angulo de reposo	70
3.3.5. Angulo de contacto	71
3.3.6. Ph	73
Capítulo IV	
4.0. Diseño metodológico	74
4.1. Tipo de estudio	74
4.2. Investigación bibliográfica	75
4.3. Investigación de campo	75
4.4. Material	75

4.5. Métodos	75
4.5.1. Determinación de tamaño de partícula (clotrimazol, alginato de sodio y matriz micronizada)	75
4.5.2. Determinación de porosidad o volumen de espacio vacío (alginato de sodio y matriz micronizada)	77
4.5.3. Determinación de grado de hinchamiento (alginato de sodio)	78
4.5.4. Determinación de ángulo de reposo (clotrimazol, alginato de sodio y matriz micronizada)	79
4.5.5. Determinación de ángulo de contacto (clotrimazol, alginato de sodio y matriz micronizada)	81
4.5.6. Determinación de pH (alginato de sodio, clotrimazol y matriz micronizada)	82
4.5.7. Fórmula preliminar para la elaboración de una matriz hidrofílica aniónica para uso tópico a base de alginato de sodio.	83
4.5.8. Técnica de elaboración de una matriz hidrofílica aniónica para uso tópico a base de alginato de sodio.	83
4.5.8.1. Hidratación	84
4.5.8.2. Deshidratación	84
4.5.8.3. Obtención de la matriz micronizada	85

4.5.9. Cuantificación de clotrimazol por valoración con lauril sulfato de sodio.	86
--	----

## Capítulo V

5.0. Resultados y Discusión.	88
5.1. Factores físico-químicos que influyen en el comportamiento del principio activo.	88
5.1.1. Determinación del tamaño de partícula.	88
5.1.2. Porosidad o volumen de espacio vacío.	91
5.1.3. Velocidad de hinchamiento.	93
5.1.4. Angulo de reposo.	96
5.1.5. Angulo de contacto.	99
5.1.6. pH.	100
5.2. Preformulación y fases de un polvo medicado a partir de una matriz hidrofílica aniónica que contenga un fármaco uniformemente disperso.	101
5.3. Control de calidad físico-químico y cuantificación de clotrimazol en la matriz micronizada.	106

## Capítulo VI

6.0. Conclusiones	109
-------------------	-----

## Capítulo VII

### 7.0. Recomendaciones

113

Bibliografía

Glosario

Anexos

## INDICE DE ANEXOS

### ANEXO N°

1. Granuloma fúngico causado por *Tricophyton rubrum*.
2. *Tinea capitis* (a), Lesiones en cuello (b), causadas por *Trichophyton mentagrophytes*.
3. Onicomycosis causada por *Epidermophyton floccosum*.
4. Modelo “caja de huevos” que explica la interacción de las cadenas de alginato con el ión calcio.
5. Cristalería, equipo y reactivos utilizados en la metodología.
6. Métodos Directos de Tamizaje.
7. Limpieza y sanitización de área de trabajo y equipo.
8. Procedimiento de Operación de Tableteadora Manual Excéntrica o Monopunzón, Marca Erweka Tipo: EKO N° 1176.
9. Punzón utilizado según peso del comprimido.
10. Variación de peso y relación entre peso y dureza de comprimidos.
11. Procedimiento de Operación para el manejo del Durómetro Nova Etica, modelo 298.
12. Valores de pH de soluciones buffer para estandarización a diferentes temperaturas.
13. Preparación de agua libre de CO<sub>2</sub> y solución 1 en 20 para medición de pH.

14. Pruebas físico-químicas no oficiales para el control de calidad de formas farmacéuticas sólidas.
15. Protocolo de operación para el manejo de la estufa 220V marca: JAANDBE CO. LTD. Modelo: CY-HO-2. Ciclo: 60 Hz. Motor: ½ HP.
16. Traducción de la declaración de potencia de Clotrimazol Tabletas Vaginales.
17. Cálculo de cantidades reales a utilizar en la cuantificación de clotrimazol por método titrimétrico.
18. Preparación de reactivos para la cuantificación de clotrimazol por método titrimétrico.
19. Certificado de análisis externo de control de calidad.

## INDICE DE FIGURAS

Figura N°		Página
1	<b>(a)</b> Ácido $\beta$ -D-manurónico (M), unidades monoméricas constituyentes del ácido algínico, agrupados en bloques de secuencias MM, unidos por enlaces glucosídicos $\beta$ (1-4). <b>(b)</b> Ácido $\alpha$ -L-gulurónico (G), unidades monoméricas constituyentes del ácido algínico, se agrupan en bloques de secuencias GG, unidos por enlaces glucosídicos $\alpha$ (1-4)	52
2	Propagación o penetración de una gota en una base pulverulenta.	71
3	Ángulo de contacto.	72
4	Volumen de muestra antes del apelmazamiento (a), Volumen de muestra después del apelmazamiento (b). Las flechas verticales representan la dirección de los movimientos del apelmazamiento.	77
5	Montaje del sistema para medir el ángulo de reposo.	80
6	Cálculo del ángulo de reposo.	80
7	Ángulo de contacto $\theta$ formado por un líquido sobre una superficie sólida compactada.	82
8	Medición de la longitud de luz de la malla del	88

	tamiz.	
9	Golpeteos verticales sobre una superficie plana en el cálculo de porosidad. (A). Lectura del volumen obtenido al final del proceso (B)	91
10	Comprimidos de alginato e sodio sometidos a hinchamiento en medio acuoso a 37°.	93
11	Gráfico de grado de hinchamiento contra tiempo.	95
12	Formación de pila cónica (A); Medición de las dimensiones de la pila cónica (B).	97
13	Dimensiones reales del embudo utilizado.	98
14	Gota de agua sobre una base pulverulenta de clotrimazol (A); Medición del ángulo de contacto formado entre la gota y la superficie pulverulenta (B).	99
15	Sistema de hot plate con stirring, utilizado para evitar la sedimentación del clotrimazol.	104
16	Mucílago obtenido al final del proceso de evaporación (A); Mucílago esparcido sobre bandeja para ser colocado en estufa durante el proceso de secado (B).	104
17	Matriz obtenida al finalizar el proceso de secado (A); Tratamiento de la película obtenida en molino	105

de cuchillas (B), (C); Matriz micronizada obtenida al final del proceso de disminución del tamaño de partícula (D).

## INDICE DE TABLAS

TABLA N°		Página
1	Apertura de los tamices estándar.	67
2	Clasificación de los polvos por fineza.	68
3	Caracterización del flujo de los polvos por el ángulo de reposo.	81
4	Caracterización del grado de mojabilidad de los polvos por el ángulo de contacto.	82
5	Porcentaje de material cernido y rechazado según número de tamiz.	90
6	Comparación de las densidades aparentes.	92
7	Hinchamiento según tiempo.	95
8	Comparación de ángulo de reposo y flujo de los polvos.	98
9	Comparación del ángulo de contacto y clasificación del polvo.	100
10	Comparación de los pH de materias primas y producto terminado.	101
11	Pre-formulación de un polvo medicado a partir de una matriz hidrofílica aniónica que contenga un fármaco uniformemente disperso. (Ensayos previos)	102

12	Fases de la técnica de incorporación. (Ensayos previos)	102
13	Pre-formulación de un polvo medicado a partir de una matriz hidrofílica aniónica que contenga un fármaco uniformemente disperso.	103
14	Fases de la técnica de incorporación.	103
15	Resultados experimentales de la cuantificación de clotrimazol.	106
16	Resultados de ensayos de control de calidad.	108

## RESUMEN

El presente trabajo tiene como objetivo proponer un método para la incorporación de clotrimazol en una matriz hidrofílica aniónica como sustrato para la preformulación de un polvo medicado de uso tópico. Para llegar a esta propuesta se realizó una investigación bibliográfica sobre los sistemas matriciales y sus métodos de formulación y aplicación; en dicha investigación se hizo énfasis en los factores físico químicos que influyen en el comportamiento de un sistema matricial; factores como tamaño de partícula, porosidad, peso molecular, carga iónica, pH, velocidad de hinchamiento del polímero, ángulo de contacto y compatibilidad con el principio activo son características físicoquímicas que se tomaron como parámetro para seleccionar la matriz hidrofílica utilizada en esta investigación.

De acuerdo a los resultados obtenidos, encontramos que el alginato de sodio presentó un mayor volumen aparente que el producto terminado, observándose una diferencia de 3.7 mL entre ellos. Para determinar la velocidad de hinchamiento, se tabletearon comprimidos de 300 mg de alginato de sodio con una dureza entre 3.0 – 4.5 KgF y un intervalo de variación de peso de 277.5 – 322.5 mg, obteniéndose un grado de hinchamiento promedio de 0.2865.

Los ángulos de reposo y de contacto se calcularon tanto para el alginato de sodio y clotrimazol como para el producto terminado, obteniéndose ángulos de reposo de 29.20°, 36.61° y 11.63° respectivamente y ángulos de contacto de

75°, 77° y 0° respectivamente; los pH prácticos obtenidos para dichos componentes fueron de 6.22 y 6.34 para el alginato de sodio y clotrimazol y 6.47 para el producto terminado.

La técnica de incorporación del principio activo en la matriz hidrofílica se desarrolló en tres fases, tomando 15 minutos la hidratación, 480 minutos la deshidratación y 15 minutos la obtención de la matriz micronizada.

Finalmente la matriz micronizada se sometió a una valoración con lauril sulfato de sodio para cuantificar la cantidad de clotrimazol incorporada, obteniéndose un porcentaje del 92.0%, equivalente a 1.84 g; con lo que se comprueba la eficacia del método propuesto.

El porcentaje de principio activo cuantificado, refleja que se dio una pérdida del 8%, el cual puede justificarse debido a la alta viscosidad del preparado en su etapa intermedia, lo cual dificultó su manipulación al ubicarlo en los diferentes recipientes que cada etapa del proceso requirió; por lo que se recomienda que para optimizar el porcentaje de rendimiento se disminuya la cantidad de recipientes, utilizando cristalería de mayor capacidad.

## I. INTRODUCCION

Una de las propiedades más importante de una forma farmacéutica la constituye su capacidad para liberar su principio activo en el organismo, de modo que éste pueda ser absorbido en óptimas condiciones, llegando por este mecanismo al sitio de acción y finalmente alcanzar el efecto terapéutico esperado; para lograr esto se puede hacer uso de diversas formas farmacéuticas, en las cuales el principio activo se encuentre uniformemente disperso molecularmente o no.

Un sistema matricial se define como un soporte de fármaco que puede presentarse en diversas formas y tamaños, desde micropartículas hasta comprimidos y cápsulas. Estos sistemas se caracterizan por tener el fármaco uniformemente distribuido en el seno de un polímero, ya sea como suspensión o disuelto.<sup>(7)</sup> Este seno polimérico actúa como un gel que al ponerse en contacto con las mucosas, se hidrata y se hincha formando una especie de membrana gelificada a través de la cual difunde el fármaco de forma controlada y prolongada. Los polímeros gelificantes más utilizados pueden ser de origen natural o semisintético como por ejemplo: alginatos o quitosanos, agar-agar y almidones modificados, etc. También se utilizan derivados celulósicos como carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa y polímeros acrílicos como el carbómero. Actualmente en el país no se cuenta con investigaciones sobre la tecnología adecuada para incorporar principios activos en matrices

hidrofílicas, por tal razón en esta investigación se propone el uso de una matriz polimérica como medio para la liberación del principio activo, haciendo uso de tecnologías sencillas. Formando un sistema matricial en el que se utilizará alginato de sodio como base polimérica, ya que debido a las excelentes propiedades reológicas que presenta, tiene la capacidad de formar barreras gelificadas que generan un excelente medio para la difusión del principio activo, constituido por clotrimazol, antimicótico que presenta muy bondadosas propiedades terapéuticas pero bajas propiedades reológicas, ya que fluye con dificultad.

Esta investigación se realizó para ser retomada como un antecedente bibliográfico, en investigaciones afines, así como también material de apoyo teórico y práctico, en asignaturas como Tecnología Farmacéutica y Química Industrial y Aprovechamiento de Recursos Naturales.

Los parámetros que se determinaron en esta investigación son tamaño de partícula, porosidad o volumen de espacio vacío, grado de hinchamiento, ángulo de reposo, pH y ángulo de contacto, los cuales constituyen propiedades básicas para la formación de una matriz hidrofílica, ya que estos parámetros condicionan el comportamiento del principio activo tanto en la formación de la matriz como en el producto terminado. A dicha matriz se le realizaron controles físico químicos como color, olor y tamaño de partícula y se realizó la cuantificación de clotrimazol por un método volumétrico para comprobar la presencia del mismo en el polímero y por ende, una exitosa incorporación y

formación de la matriz hidrofílica. Los ensayos de preformulación se llevaron a cabo en el Laboratorio de Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador y los ensayos de control de calidad se llevaron a cabo en un laboratorio de análisis externo.

Esta investigación se desarrolló entre los meses de enero de 2009 a marzo de 2010.

## **II. OBJETIVOS**

### **2.1. OBJETIVO GENERAL.**

Proponer un método para la incorporación de clotrimazol en una matriz hidrofílica aniónica como sustrato para la preformulación de un polvo medicado de uso tópico.

### **2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.**

- 2.2.1. Realizar una revisión bibliográfica sobre los sistemas matriciales, sus métodos de formulación y aplicación.
- 2.2.2. Describir los factores fisicoquímicos que influyen en el comportamiento de un sistema matricial.
- 2.2.3. Seleccionar una matriz hidrofílica que sirva como sustrato tomando en cuenta características fisicoquímicas como tamaño de partícula, porosidad, peso molecular, carga iónica, pH, velocidad de hinchamiento del polímero, ángulo de contacto y compatibilidad con el principio activo.
- 2.2.4. Preformular un polvo medicado a partir de una matriz hidrofílica aniónica que contenga un fármaco uniformemente disperso.
- 2.2.5. Realizar el control de calidad físico químico y la cuantificación de clotrimazol en el producto terminado.

### **III. MARCO TEÓRICO**

#### **3.1. LA PIEL**

##### **3.1.1. GENERALIDADES DE LA PIEL**

La piel es un órgano, ya que está formado por distintos tejidos que se unen para llevar a cabo actividades específicas. Es uno de los órganos más grandes del cuerpo tanto en superficie como en peso. En los adultos, la piel cubre un área de alrededor de 2 metros cuadrados y pesa entre 4.5 y 5 kg su grosor oscila entre 0.5 y 4 mm, dependiendo de la localización. La piel no es solo una cobertura fina y sencilla que mantiene al organismo unido proporcionándole protección. Además de ello realiza varias funciones esenciales.<sup>(13)</sup>

##### **3.1.2. ESTRUCTURA DE LA PIEL**

###### **3.1.2.1. EPIDERMIS**

La epidermis es la parte más externa de la piel, está constituida por un epitelio escamoso poliestratificado, cinco capas o estratos celulares diferentes y cuatro componentes celulares fijos en su estrato germinativo. La epidermis es avascular y su cuidado y mantenimiento se realiza por medio de la difusión de sustancias nutritivas desde el lecho capilar de la dermis.<sup>(13)</sup>

## **ESTRATOS DE LA EPIDERMIS.**<sup>(13)</sup>

### **3.1.2.1.1. ESTRATO GERMINATIVO O CAPA BASAL**

Conforma la capa celular más profunda de la epidermis.

Sus componentes celulares son:

- **Queratinocitos:** Es la célula que está más presente en la epidermis. Son células cilíndricas que se disponen en una sola hilera, se observan como células con gran citoplasma y núcleo oval.

Están capacitados para llevar a cabo la división celular (mitosis) y garantizan la continua regeneración de la epidermis. Los queratinocitos, que reciben esta denominación debido a su capacidad para llevar a cabo la síntesis de la queratina. Las queratinas son proteínas estructurales insolubles con una gran resistencia a las altas temperaturas y al pH, las cuales muy difícilmente son susceptibles a sufrir procesos de catabolización enzimática.

- **Melanocitos:** Son células ovoideas, de citoplasma claro, núcleo pequeño y provistos de prolongaciones largas o dendritas. Que deriva de la cresta neural y que migra hacia la epidermis y el folículo piloso durante la embriogénesis. Su función es sintetizar melanina (pigmento que proporciona el color a la piel y la protege de la luz ultravioleta).

- **Célula de Merkel:** Es una célula que se localiza a nivel de la capa basal y tiene una función mecano-receptora, estando localizada en lugares con sensibilidad táctil muy intensa como son los pulpejos, mucosa y folículo piloso.
- **Célula de Langerhans:** Derivan de la médula ósea y tienen la función de presentación antigénica y están involucradas en una gran variedad de respuestas inmunes por medio de la activación de las células T. Las células de Langerhans tienen una distribución muy regular en toda la piel y pueden detectarse por medio de la localización de diversos antígenos.

#### **3.1.2.1.2. ESTRATO ESPINOSO.**

El estrato espinoso contiene hasta seis capas de células estructuradas de manera irregular, las cuales sintetizan queratina y presentan una actividad mitótica mínima.

#### **3.1.2.1.3. ESTRATO GRANULOSO.**

La cornificación paulatina comienza en el estrato granuloso. En dependencia del grosor que tenga el estrato córneo, el estrato granuloso puede abarcar hasta tres capas de células planas, en las cuales se pueden observar densos gránulos de queratohialina. Los gránulos contienen entre otras sustancias una proteína

precursora, la cual presumiblemente es partícipe en la formación de fibras de queratina en el espacio intercelular.

#### **3.1.2.1.4. EL ESTRATO LÚCIDO.**

Está compuesto por células carentes de núcleo celular, en las cuales se puede observar una intensa actividad enzimática. En el estrato prosigue la queratinización, la cual engloba también la transformación de los gránulos de queratohialina de la capa granuloso en eleidina.

#### **3.1.2.1.5. ESTRATO CORNEO.**

El estrato córneo está formado por células queratinizadas y desprovistas de núcleo, que se denominan cornercitos. Se encuentran situadas unas sobre otras en forma de tejas y están firmemente unidas entre sí por medio de la queratohialina así como también por fibras muy delgadas (tonofibrillas). El estrato córneo abarca aproximadamente de 15 a 20 estratos celulares, de los cuales el estrato superficial se va perdiendo por descamación.

#### **3.1.2.2. DERMIS.**

Tejido conjuntivo vascularizado y con abundantes terminaciones nerviosas, que histológicamente se subdivide en dos capas diferentes: en la capa papilar exterior y en la capa reticular interior.

#### **3.1.2.2.1. ESTRATO PAPILAR.**

Se caracteriza por la presencia de prolongaciones distales de la dermis o papilas, de forma mamelonada que ascienden a la epidermis. En la zona de las papilas se encuentran las asas capilares que aseguran el abastecimiento nutritivo de la epidermis avascular, así como también las terminaciones nerviosas independientes, receptores sensoriales y vasos linfáticos.

El propio tejido conjuntiva se compone de una estructura de fibrocitos (estado de reposo de los fibroblastos) y es atravesado por un entramado de fibras colágenas elásticas. Los espacios intercelulares situados entre las tramas de las fibras están rellenos con una sustancia amorfa que recibe el nombre de sustancia fundamental (matriz extracelular), en la cual se pueden desplazar las células sanguíneas y las células del tejido que se encuentran en movimiento. Esta zona tiene gran cantidad de células y es asiento de los principales procesos metabólicos de la piel.

#### **3.1.2.2.2. ESTRATO RETICULAR.**

Está compuesto por resistentes fascículos de fibras colágenas entrelazados entre sí, entre los cuales se encuentran incrustados entramados fibrilares elásticos. Esta estructura es la que le otorga elasticidad a la piel, para que de esa manera pueda adaptarse a los diferentes movimientos y fluctuaciones de volumen del

organismo. Además se encuentra capacitada, dentro de un proceso dinámico, para absorber agua y volver a expelerla. <sup>(13)</sup>

### **3.1.3. COMPOSICIÓN QUÍMICA DE LA PIEL**

- Agua 70%
- Minerales (sodio, potasio, calcio, y cloro).
- Carbohidratos (Glucosa).
- Lípidos (Colesterol).
- Proteínas (colágeno y queratina). <sup>(12)</sup>

### **3.1.4. FUNCIONES DE LA PIEL<sup>(13)</sup>**

#### **3.1.4.1. REGULACIÓN DE LA TEMPERATURA CORPORAL.**

En respuesta a una alta temperatura ambiental o a un ejercicio enérgico, la evaporación del sudor sobre la superficie cutánea ayuda a devolver a la normalidad una temperatura corporal elevada. En respuesta a una baja temperatura ambiental, disminuye la producción de sudor, lo que ayuda a conservar el calor. Los cambios del flujo sanguíneo que recibe la piel también colaboran a regular la temperatura corporal.

#### **3.1.4.2. PROTECCION.**

La piel cubre el organismo y proporciona una barrera física que protege a los tejidos subyacentes de la abrasión física, la invasión bacteriana, la deshidratación y la radiación ultravioleta.

#### **3.1.4.3. SENSIBILIDAD.**

La piel contiene abundantes terminaciones nerviosas y receptores que detectan los estímulos relacionados con la temperatura, el tacto, la presión y el dolor.

#### **3.1.4.4. EXCRECIÓN.**

Además de eliminar el calor y una cierta cantidad de agua del organismo, el sudor es el vehículo de la excreción de pequeñas cantidades de sales y de varios compuestos orgánicos.

#### **3.1.4.5. INMUNIDAD.**

Determinadas células de la epidermis son componentes importantes del sistema inmune, que mantiene alejados a los invasores extraños.

#### **3.1.4.6. RESERVORIO DE SANGRE.**

La dermis de la piel alberga una amplia red de vasos sanguíneos en los que se encuentra entre el 8% y el 10% de la sangre total del

adulto en reposo. Cuando se realiza un ejercicio moderado, se eleva el flujo sanguíneo cutáneo, lo que ayuda a disipar el calor del organismo. Sin embargo, en el ejercicio intenso los vasos cutáneos se contraen en cierta medida, con el fin de que la cantidad de sangre que llega a los músculos en contracción sea mayor.

#### **3.1.4.7. SÍNTESIS DE VITAMINA D.**

Las síntesis de la vitamina D se inicia con la activación por parte de los rayos ultravioleta de la luz solar de una molécula precursora existente en la piel. <sup>(12)</sup>

### **3.1.5. PROBLEMAS DE LA PIEL**

#### **3.1.5.1. ECCEMA O DERMATITIS ATÓPICA**

La Dermatitis atópica es una enfermedad inflamatoria de la piel, que se caracteriza por alteraciones de morfología y topografía típicas; acompañadas de piel seca, prurito intenso, de evolución crónica y recidivante. Es un padecimiento de etiología multifactorial, que se asocia frecuentemente con antecedentes familiares y/o personales.<sup>(23)</sup>

#### **Manifestaciones clínicas**

- El cuadro clínico es característico; en lactantes menores y mayores es común la afección de cara, cuello y tronco, se

observan placas con eritema, pápulas, escamas y a veces vesículas y costras melicéricas si el padecimiento se encuentra en fase aguda, también llamada eccematosa.

- En lactantes, la dermatitis atópica se asocia muy comúnmente con otros dos padecimientos de fondo atópico: la dermatitis de la zona del pañal y la dermatitis seborreica.
- En niños mayores se afectan clásicamente el cuello y los pliegues antecubitales y poplíteos, la morfología de la lesiones es igual a la del lactante y en fases crónicas se observa liquenificación y costras hemáticas; la evolución natural de la enfermedad alterna periodos de remisión y exacerbación.
- Existe una localización de la dermatitis atópica en niños preescolares y escolares que afecta pies en su tercio distal; tanto en su cara plantar como dorsal, esta variedad clínica llamada dermatosis plantar juvenil debe ser distinguida de la tiña de los pies, padecimiento casi inexistente en niños pequeños y comúnmente mal diagnosticado y por lo tanto mal tratado.
- En los adultos las lesiones se presentan en párpados superiores e inferiores, región perioral, cuello, pliegues y manos; también pueden afectarse los pezones y la región

genital. La asociación más común en esta edad es la dermatitis por contacto.

- El síntoma principal en cualquier edad de presentación y en las diversas etapas de evolución es el prurito. El curso clínico característico es por brotes.<sup>(23)</sup>

### **3.1.5.2. HERPES SIMPLE**

Existen dos cepas diferentes del virus del herpes simple:

- El virus del herpes simple tipo 1 (HVS-1) que usualmente está asociado con las infecciones de los labios, la boca y la cara. Es el herpes simple más común y la mayoría de las persona lo desarrollan en la niñez. Con frecuencia, causa lesiones dentro de la boca como herpes labial (herpes febril) o infección ocular (especialmente la conjuntiva y la córnea) y también puede llevar a infección del revestimiento del cerebro (meningoencefalitis). Se transmite por contacto con saliva infectada.
- El virus del herpes simple tipo 2 (HVS-2) se transmite por contacto sexual y sus síntomas abarcan úlceras o llagas en los genitales. Además de las lesiones orales y genitales, el virus también puede llevar a complicaciones, como infección del revestimiento del cerebro y del cerebro mismo

(meningoencefalitis), en neonatos debido a infección durante el nacimiento. Sin embargo, algunas personas pueden tener este virus pero no mostrar los síntomas. La infección cruzada de los virus tipo 1 y 2 puede ocurrir a causa del contacto orogenital.<sup>(23)</sup>

### **Manifestaciones clínicas**

- Úlceras bucales.
- Lesiones genitales: primero puede haber sensación de ardor u hormigueo.
- Ampollas o úlceras, más frecuentes en la boca, los labios, las encías o los genitales.
- Herpes febril.
- Fiebre, especialmente durante el primer episodio.
- Inflamación de los ganglios linfáticos en el cuello o en la ingle.<sup>(23)</sup>

### **3.1.5.3. PIE DE ATLETA.<sup>(24)</sup>**

Es una infección de los pies (uno o ambos) producida por hongos llamados dermatofitos. Los dermatofitos son hongos saprofitos cuya única alimentación es la queratina de la epidermis, muy abundante en los pies; por eso crecen en extensión buscando alimento.

La frecuencia de esta patología es bastante alta:

- Es la infección por dermatofitos más frecuente y representa más del 70% de todas las tiñas.
- En muchos casos el individuo no sabe que transporta una tiña contagiosa.
- Representa un tercio de todas las enfermedades dérmicas del pie.
- Es la tercera enfermedad dérmica más frecuente en niños menores de 12 años y la segunda en adultos.
- Los deportistas y atletas tienen una mayor predisposición a padecer *Tiña pedis*.

En los pies coexisten una serie de hongos y bacterias que conforman la flora habitual que normalmente no producen sintomatología sino se añaden factores predisponentes.

Los hongos que producen más frecuentemente el pie de atleta son:

- ***Tricophyton rubrum***, más agresivo (Ver Anexo N° 1. Granuloma fúngico causado por ***Tricophyton rubrum***)

- ***Trichophyton mentagrophytes***, infecciones más leves (Ver Anexo N° 2. Tinea capitis (a), Lesiones en cuello (b), causadas por ***Trichophyton mentagrophytes***)
- ***Epidermophyton floccosum***, varía entre afecciones más o menos agresivas (Ver Anexo N° 3. Onicomycosis causada por ***Epidermophyton floccosum***)

Pero puede haber otros hongos contaminantes y levaduras (cándida) y/o bacterias que compliquen y agraven la evolución patológica del problema.<sup>(24)</sup>

#### **3.1.5.3.1. FACTORES PREDISPONENTES.**

La *tiña pedis* o pie de atleta puede desarrollarse por hongos ya presentes en los pies o por contagio de hongos patógenos provenientes de otras personas. Son factores de riesgo:

- Sudor excesivo de pies
- Rozaduras o llagas en los pies
- Utilización de calzado cerrado o calcetines que no transpiran
- Utilizar los mismos zapatos o calcetines largo tiempo
- Trabajos con muchas horas de pie o andando (dependientes, vigilantes)

- Trabajos en lugares húmedos (mineros, trabajos industriales, forestales)
- Deportistas, corredores, atletas
- Alteraciones orgánicas o enfermedades:
  - Diabetes
  - Mala circulación sanguínea
  - Inmunodeficiencia, medicamentos o infecciones

Por tanto, los factores predisponentes básicos para que se produzca un pie de atleta son el calor, la humedad y el roce.

Por todo esto, es en el verano cuando más se produce esta infección, ya que es más normal que vayamos descalzos y además es cuando más nos acercamos a lugares de riesgo como piscinas o duchas públicas, además del calor y la sudoración que se producen en verano.

Se puede transmitir directamente de persona a persona o indirectamente.

Las esporas (medio de reproducción de los hongos) pueden persistir meses o años en los baños, duchas, piscinas, vestuarios, toallas, alfombras, moquetas, etc.

El contagio se produce casi siempre de lugares en que coinciden varias personas y llevan los pies descalzos:

- Suelos de piscinas, duchas, cuarteles, colegios, saunas, hoteles, gimnasios
- Alfombras, moquetas
- Uso de ropas comunes: toallas, calcetines, calzado, cepillos

(23)

#### **3.1.5.3.2. SINTOMATOLOGÍA.**

No todos los síntomas aparecen al mismo tiempo. Al principio no hay signos clínicos. Estos se van instalando paulatinamente.

Comienza con:

- Sudoración
- Mal olor
- Pies macerados
- Dolor, grietas, rozaduras

Más tarde, a los signos anteriores se añaden:

Signos clínicos:

- Prurito (picor)
- Hiperhidrosis
- Dolor

- Descamación
- Las alteraciones suelen empezar entre el 4º y 5º dedo y pueden extenderse al resto de los dedos, resto del pie y las uñas.
- Puede complicarse por infección bacteriana de gérmenes residentes adquiridos.
- El mal olor se produce casi siempre por la fermentación y putrefacción en las que intervienen bacterias y hongos. (23)

#### 3.1.5.3.3. FORMAS CLÍNICAS.<sup>(24)</sup>

Hay tres tipos de *tiña pedis*:

- **Tiña pedis intertriginosa:** Afecta a las comisuras interdigitales y pliegues de flexión donde desde el principio la maceración causa un aspecto blancuzco de la piel y mal olor. Pronto se desarrollan fisuras muy dolorosas y, a los lados, placas eccematosas, descamativas, pruriginosas o dolorosas que a veces se extienden a los pulpejos, zona anterior de la planta y dorso del pie.
- **Tiña pedis seca y queratósica:** Suele ser bilateral y bastante simétrica en arcos plantares y bordes donde, por confluencia de pequeñas zonas enrojecidas y con descamación se forman

extensas placas con pequeñas vesículas y con un collarete escamoso que ocasiona picor de intensidad variable.

- **Tiña pedis dishidrosiforme o vesicular:** Suele afectar a la bóveda plantar, superficies laterales y pulpejos de los dedos, donde se caracteriza por placas rojas, con picor o quemantes, llenas de ampollas, engastadas en la piel cuyo contenido al principio es un líquido claro y después purulento. Cuando se secan originan costras adherentes y si se rompen por el roce o rascado aparecen heridas húmedas con descamación. Luego se añaden lesiones intertriginosas (en los pliegues) y la inflamación y la sobreinfección pueden ser tan intensos que dificulten la marcha. A veces la tiña se extiende a todo el pie y parte de la pierna. <sup>(23)</sup>

#### **3.1.5.3.4. PREVENCIÓN.**

Es lo más importante, ya que una buena prevención evita la aparición de la tiña

##### **A. Medidas higiénicas**

- Conservar los pies secos. Evitar el sudor.
- Lavar los pies cada día y secarlos después cuidadosamente.
- Hay que cambiar los calcetines y el calzado diariamente.
- Utilizar calcetines de algodón.

- Siempre que sea posible, llevar zapatos transpirables de piel o materias naturales.
- Desinfectar los zapatos.
- Si los pies sudan evitar las botas, calzado de plástico y zapato deportivo.
- Cambiar las toallas frecuentemente y lavarlas en agua caliente.
- En las piscinas, utilizar zapatillas en el espacio entre el vestuario y el agua.
- No compartir toallas ni vestidos.
- Lavar regularmente y/o desinfectar el suelo de la ducha y bañera.
- Evitar caminar descalzo por alfombras y moquetas.

#### **B. Medidas cosméticas**

- Usar sustancias que eliminen el sudor. <sup>(23)</sup>

#### **3.1.5.3.5. TRATAMIENTO.**

Objetivos del tratamiento:

- Eliminar los hongos.
- Eliminar las bacterias acompañantes.
- Eliminar la humedad.

Incluyen medidas farmacológicas:

- Usar fármacos que eliminen los hongos.
- Si es posible, que tengan acción antibacteriana para evitar mayores infecciones.
- Eliminar las molestias.
- Todo ello con los mínimos efectos secundarios

### **Sustancias químicas con actividad antimicótica:**

- Actividad antimicótica parcial.
- Utilizados como complemento de los antimicóticos reales.
- Utilización en casos de micosis no establecidas clínicamente.

Pertencen a este grupo: undecanoato/óxido de zinc, queratolíticos, ácido benzoico/bórico, permanganato potásico y cloruro alumínico

### **Derivados imidazólicos**

- Son los fármacos de elección
- Actúan sobre la membrana celular de los hongos provocando su muerte (fungicidas) o deteniendo su crecimiento (fungistáticos).

Pertencen a este grupo: clotrimazol, miconazol, ketoconazol, flutrimazol, tioconazol, bifonazol, omoconazol, econazol, sertaconazol, oxiconazol.

### **Alilaminas**

- Mecanismo de acción similar a los imidazoles.
- Espectro de acción más reducido que los imidazoles (prácticamente actúan sólo sobre dermatofitos).

Pertenecen a este grupo: terbinafina, naftifina

### **Tolnaftato**

- Menos eficaz que los anteriores
- Presenta acción fungistática, del grupo de los tiocarbamatos. Actúa alterando la estructura de las hifas, retrasando el desarrollo micelar. <sup>(23)</sup>

## **3.2. SISTEMAS MATRICIALES**

### **3.2.1. CARACTERÍSTICAS DE LOS SISTEMAS MATRICIALES.**

Un sistema matricial se puede definir como un soporte de fármaco que puede presentarse en diversas formas y tamaños, desde micropartículas hasta comprimidos y cápsulas. Su forma evolucionó desde una esfera clásica de gránulos y tabletas a una serie de formas geométricas que regulan la liberación de fármaco de acuerdo con la superficie de contacto con el medio. Estos sistemas se caracterizan por tener el fármaco uniformemente distribuido en el seno de un polímero, ya sea como suspensión o disuelto. El conocimiento de los parámetros de la

formulación y el escalamiento industrial de las diferentes tecnologías usadas permiten producir diversas formas de dosificación como tabletas, cápsulas y microgránulos y también la asociación y combinación de éstos en una sola forma farmacéutica. (7)

### **3.2.2. CLASIFICACIÓN DE LOS SISTEMAS MATRICIALES.**

Los sistemas matriciales se clasifican en matrices inertes, denominadas comúnmente matrices plásticas o insolubles, matrices hidrofílicas y matrices lipídicas, insolubles o ceras. (15)

#### **3.2.2.1. MATRICES INERTES**

En las matrices inertes el proceso de liberación de fármaco se produce por difusión a través de los poros de la matriz y depende de la concentración del fármaco, su solubilidad, los aditivos y la naturaleza de los líquidos de la granulación. Otros factores que podrían modificar la liberación del principio activo son el tamaño de partícula del excipiente, la forma y la superficie del sistema matricial, la presión de compresión.

Los líquidos penetran la red porosa del sistema por capilaridad. El fármaco se disuelve y luego difunde a través de los canalículos llenos de líquido. Este tipo de matrices es de gran utilidad ya que la influencia de las condiciones del medio (pH, concentración iónica, actividad enzimática o motilidad gastrointestinal) es mínima o nula, con excepción de aquellos fármacos cuya solubilidad depende

fuertemente de las variaciones del pH. Por esta razón, este tipo de matriz se usa esencialmente para las moléculas relativamente solubles. <sup>(15)</sup>

### **3.2.2.2. MATRICES HIDROFÍLICAS**

En las matrices hidrofílicas la liberación del principio activo puede describirse en cuatro pasos no consecutivos: la penetración del líquido del medio de disolución en las partículas junto con la disolución simultánea de una cantidad pequeña de fármaco que se encuentra en la superficie externa de la forma farmacéutica; hinchamiento del polímero hidrófilo por adsorción de agua y formación de una barrera gelificada; penetración de los líquidos circundantes en la profundidad de las partículas por difusión a través de la capa de gel y disolución del fármaco; difusión del fármaco disuelto a través de la barrera. <sup>(15)</sup>

### **3.2.2.3. MATRICES LIPÍDICAS**

En las matrices lipídicas el principio activo se cede paulatinamente al medio a medida que los líquidos de las mucosas erosionan lentamente las partículas de la matriz. La velocidad de liberación del principio activo se puede regular agregando algunas sustancias hidrosolubles que permitan acelerar el proceso. Ellas permiten la formación de canales y, variando su proporción dentro de la

formulación, se puede regular mejor la liberación del fármaco. De esta forma, el proceso queda controlado principalmente por dos mecanismos: la erosión de la matriz y la difusión a través de los poros. (15)

### **3.2.3. PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DE LAS MATRICES HIDROFÍLICAS**

Las matrices hidrofílicas se obtienen mediante la mezcla de un fármaco relativamente soluble con un polímero o goma hidrófila no digerible que actúa como un gel. Este polímero, al ponerse en contacto con los líquidos, se hidrata y se hincha formando una especie de membrana gelificada a través de la cual difunde el fármaco. Los polímeros gelificantes más utilizados pueden ser de origen natural o semisintético como por ejemplo agar-agar y alginatos o quitosanos, almidones modificados, etc. También se utilizan derivados celulósicos como carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o metilcelulosa. Polímeros acrílicos como el carbómero. (15)

### **3.2.4. FENÓMENO DE HINCHAMIENTO Y EROSIÓN EN MATRICES HIDROFÍLICAS**

#### **3.2.4.1. HINCHAMIENTO**

Las matrices hidrofílicas o hidrogeles están constituidas por un material de base polimérico, caracterizado por su capacidad para absorber agua y diferentes fluidos, hinchándose sin perder su forma. Esta propiedad de absorber agua, les convierte en materiales de enorme interés, principalmente en el área biomédica como sistema de liberación controlada de principios activos.

En estos sistemas, el grado de hinchamiento (y, por lo tanto, la cantidad de fármaco liberado) depende del balance hidrófilo/hidrófobo de la matriz polimérica y del grado de entrecruzamiento. La migración del fármaco al medio acuoso desde un sistema de esta naturaleza, implica un proceso de absorción de agua y otro simultáneo de desorción del compuesto polimérico por un mecanismo de difusión, controlado por el hinchamiento que sufre el polímero.<sup>(14)</sup>

#### **3.2.4.2. EROSIÓN**

El término erosión, hace referencia a un proceso que se asocia con cambios macroscópicos aparentes: cambio en las propiedades físico-químicas del material polimérico, procesos físicos como hinchamiento, deformación o desintegración estructural, pérdida de

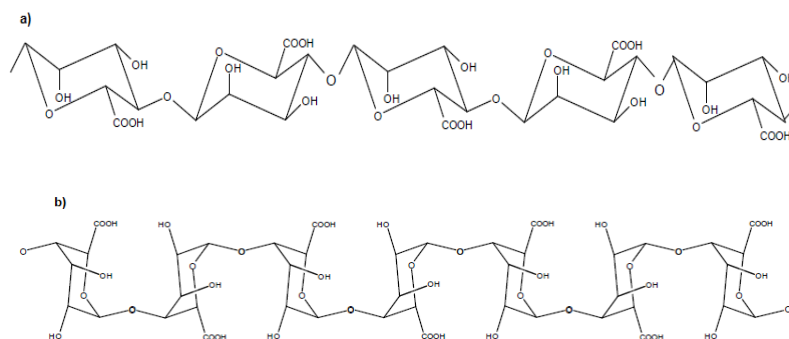
peso y pérdida eventual de funciones. En la literatura se han descrito dos tipos de erosión

- *Erosión en volumen:* en función de la velocidad de penetración del agua en la matriz polimérica, esta será más o menos soluble en agua. Por lo tanto, subsiguiente a la absorción de agua, continúa el proceso de erosión que ocurre en todo el volumen del sistema polimérico sólido. Dependiendo de la aplicación para la que se vaya utilizar, la tendencia habitual de este tipo de erosión de producir una rápida ruptura en pequeños pedazos puede ser una desventaja, ya que la cantidad de fármaco liberado no puede ser controlada adecuadamente mientras el sistema se desintegre en fragmentos aleatorios.
- *Erosión superficial:* en este tipo de erosión, la velocidad a la cual el agua penetra en el sistema polimérico, es más lenta que la velocidad de transformación del polímero en un material soluble en agua, y por lo tanto, esta última se ve limitada por la cara superficial del sistema sólido. El polímero va perdiendo grosor con el tiempo, y a su vez mantiene la integridad estructural durante todo el periodo del proceso de erosión. <sup>(14)</sup>

### 3.2.5. MATRIZ HIDROFÍLICA DE ALGINATO DE SODIO

Los polímeros de alginato presentes en la naturaleza, han sido ampliamente usados en la industria alimentaria como espesante, formador de geles y agente estabilizador de coloides. Además, del amplio uso como aditivo en alimentos, el alginato posee distintas características que lo convierten en el biopolímero adecuado para el desarrollo de sistemas de liberación controlada. La hidratación de una matriz de alginato de sodio, lleva a la formación de una capa gelatinosa, la cual puede actuar como una barrera de difusión de fármacos.

El alginato está formado por dos tipos de monosacáridos, el ácido  $\beta$ -D manurónico (M) y el ácido  $\alpha$ -L gulurónico (G), los cuales se agrupan en bloques de secuencias MM, MG, unidos por enlaces glucosídicos  $\beta$  1-4 y bloques GG, GM, unidos por enlaces glucosídicos  $\alpha$  1-4 (Ver Figura N° 1).



**Figura N° 1. (a)** Ácido  $\beta$ -D-manurónico (M), unidades monoméricas constituyentes del ácido alginico, agrupados en bloques de secuencias MM, unidos por enlaces glucosídicos  $\beta$  (1-4).  
**(b)** Ácido  $\alpha$ -L-gulurónico (G), unidades monoméricas constituyentes del ácido alginico, se agrupan en bloques de secuencias GG, unidos por enlaces glucosídicos  $\alpha$  (1-4)

El porcentaje de bloque G-M del alginato, varía según la especie o género del alga del cual fue extraído y determina las características de estos geles; por ejemplo, alginatos con alto porcentaje de bloques G, forman geles rígidos, con baja capacidad de unión de agua y tendencia a la sinéresis, en cambio, un alto porcentaje de bloques M forman geles elásticos, con baja tendencia a la sinéresis y capacidad de experimentar deformaciones.

El alginato en presencia de sales de calcio, forma un gel de estructura rígida insoluble en agua. Esta característica se explica mediante el modelo denominado “*egg-box*” (caja de huevos), el cual se basa en la formación de una unidad dimérica entre los iones calcio y las cadenas del bloque G (Ver Anexo N° 4. Modelo “caja de huevos” que explica la interacción de las cadenas de alginato con el ión calcio.), de este modo el alginato, al interaccionar con el ión calcio, sirve de soporte para una matriz, generando una barrera física para la difusión de un fármaco, cuando éste es incluido en ella. (4)

Una característica muy importante, es que el ácido algínico, es capaz de absorber 200 a 300 veces su peso en agua, por lo tanto, es importante disponer de un lugar de almacenamiento adecuado, a fin de que el alginato no supere su contenido habitual de humedad. (15)



especie de la alga marina, la parte del alga marina utilizada, la ubicación y la estación de cosecha.

**Descripción:** Polvo grueso fibroso o de forma granular, tiene ligero olor y sabor insípido, de color blanco amarillento o incoloro. La sal sódica del ácido algínico, es un hidrato de carbono extraído de algas gigantes. <sup>(2)</sup>

**Solubilidad:** Prácticamente insoluble en etanol (95%), éter, cloroformo y mezclas hidroalcohólicas en las cuales el contenido de etanol es mayor del 30%. También, prácticamente insoluble en otros solventes orgánicos y soluciones acuosas ácidas en las cuales el pH es menos de 3. Levemente soluble en agua, formando una solución coloidal viscosa.

**Viscosidad:** Típicamente, una solución acuosa al 1% p/v, a 20°C, tendrá una viscosidad de 20 – 400 cP. La viscosidad puede variar dependiendo de la concentración, pH, temperatura o la presencia de iones metálicos. A pH arriba de 10, la viscosidad decrece. <sup>(30)</sup>

**Propiedades físicas:** Peso molecular: 220 g/mol, Viscosidad: 50 – 600 mPas al 1%.

**Propiedades químicas:** pH: 4.5 – 10. Las soluciones de alginatos altamente polimerizados son poco estables aún a temperatura ambiente y tienen tendencia a sufrir despolimerización a medida que se incrementa la temperatura.

Las soluciones acuosas (1%) de la mayoría de los alginatos toleran la adición de 10-20% solventes orgánicos; pero proporciones mayores impiden una correcta hidratación de las moléculas.

### **3.2.6.2. INCOMPATIBILIDADES.**

Como las soluciones de alginato de sodio contienen un polisacárido anión, pueden dar productos insolubles al mezclarse con ciertos cationes. Tales soluciones resultan incompatibles con la mayoría de los cationes di y trivalentes, con las sales de amonio cuaternarias usadas generalmente como bactericidas, con ácidos lo suficientemente fuertes como para producir la precipitación del ácido algínico y con álcalis fuertes, los cuales producen una ruptura gradual de las cadenas polisacáridas.

Los iones de los metales alcalino-térreos y de los metales pesados espesan o gelatinizan las soluciones de alginato sódico cuando existen en concentración baja; pero en grandes concentraciones lo precipitan.

No debe utilizarse en preparaciones cuyo pH sea menor a 4, ya que precipita los ácidos algínicos libres.

No calentar las soluciones por encima de 50°C pues a mayor temperatura se produce una despolimerización que disminuye la viscosidad. (2)

### **3.2.6.3. USO FARMACÉUTICO Y COSMÉTICO Y SUS PORCENTAJES.**

El alginato de sodio es usado en una variedad de formulaciones farmacéuticas orales y tópicas. En formulaciones de tabletas, el alginato de sodio puede ser usado ya sea como desintegrante y como aglutinante; ha sido usado como diluyente en formulaciones de cápsulas. El alginato de sodio ha sido usado en la preparación de formulaciones orales de liberación sostenida dado que puede retrasar la disolución de una droga desde una tableta, cápsula y suspensión acuosa.

En formulaciones tópicas, el alginato de sodio es ampliamente usado como adherente y agente suspensor en una variedad de pastas, cremas, geles y como un agente estabilizante para las emulsiones aceite en agua.

Recientemente, el alginato de sodio ha sido usado para la microencapsulación acuosa de drogas, en contraste con las técnicas de microencapsulación mas convencionales las cuales usan sistemas de solventes orgánicos. También a sido usado en la formación de nanopartículas.

La adhesividad de los hidrogeles preparados a partir de alginato de sodio ha sido investigada y se ha reportado la liberación de las

drogas de tabletas de adhesión a la mucosa oral y geles bucales basados en alginato de sodio.

Otros novedosos sistemas de liberación conteniendo alginato de sodio incluyen soluciones oftálmicas que forman un gel in situ cuando son administrados en el ojo, un gel formado in situ conteniendo paracetamol para administración oral y un dispositivo liofilizado diseñado para la entrega de factores de crecimiento de los huesos. (30)

La importancia de los alginatos como insumo para la industria farmacéutica está dada por su propiedad hidrocoloide; esto es, su capacidad de hidratarse en agua caliente o fría para formar soluciones viscosas, dispersiones, cremas o geles.

Se usa como agente espesante y estabilizador hidrófilo para emulsiones de aceite en agua en cremas y geles en concentración del 0.2 – 2%. Es también agente de cuerpo en cremas y se utiliza de 2.5 – 3.0%. Se utiliza como espesante en jarabes, emulsiones, lociones y cremas. Se emplea como cohesivo en la formulación de tabletas.

Posee características de rápida hidratación en desintegración de tabletas y control de irrigación de drogas. Es sustituto de goma arábica, agar-agar.

Es utilizado como espesante en cremas dentales en proporciones de 1 – 2%.

Se usa para aumentar la viscosidad en las emulsiones y pomadas hidrosolubles.

Tiene uso como gelificante en polvos de impresión dental. Se utiliza como estabilizante y espesante en mascarar faciales en concentración de 0.1 – 1 %.

Son formadoras de películas; resultando en un sinnúmero de aplicaciones. Su uso como agentes espesantes, estabilizantes y gelificantes. (2)

### 3.2.7. DATOS MONOGRAFICOS Y PROPIEDADES DEL CLOTRIMAZOL

#### 3.2.7.1. PROPIEDADES FISICOQUIMICAS

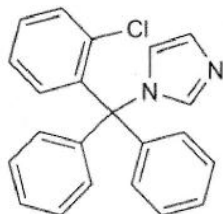
**Sinónimo:** Clortritilimidazol.

**Fórmula química:**  $C_{22}H_{17}ClN_2$ .

**Peso molecular:** 344.8.

**CAS:** 23593-75-1.

**Estructura química:**



**Descripción:** Polvo cristalino blanco a amarillo pálido.

**Punto de fusión:** 147 °C – 149 °C.

**Solubilidad:** ligeramente soluble en agua, éter, benceno y tolueno; libremente soluble en etanol; soluble en acetona, cloroformo y acetato de etilo.

### **3.2.7.2. FORMA FARMACÉUTICA.**

Polvo medicado de uso tópico.

### **3.2.7.3. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.**

Cada 100 g de polvo contienen 2 g de clotrimazol.

### **3.2.7.4. DATOS CLÍNICOS.**

#### **3.2.7.4.1. INDICACIONES TERAPÉUTICAS.**

Tratamiento tópico de las micosis superficiales de la piel, tales como todas las dermatomicosis debidas a dermatofitos y las producidas por levaduras, mohos y otros micetos: micosis interdigitales (pie de atleta y tiña de las manos), micosis cutánea (tiña del cuerpo, pitiriasis versicolor), micosis de los pliegues cutáneos (tiña inguinal, eritrasma), paroniquia en las onicomicosis (tiña ungular).

#### **3.2.7.4.2. POSOLOGÍA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN.**

El polvo se aplicará 2 veces al día sobre las superficies correspondientes. La duración del tratamiento depende de la localización y extensión del proceso. En general se aconseja:

- Dermatomicosis: 3 a 4 semanas
- Eritrasma y pitiriasis versicolor: 3 semanas

Dado que las micosis cutáneas se muestran a veces muy rebeldes, de no confirmarse la curación en el período establecido, el tratamiento debe continuarse todavía 2 semanas después de remitidos todos los síntomas clínicos.

#### **3.2.7.4.3. CONTRAINDICACIONES.**

Hipersensibilidad conocida al clotrimazol, a imidazoles en general o a cualquiera de los componentes de la especialidad.

#### **3.2.7.4.4. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN.**

No se han descrito.

#### **3.2.7.4.5. UTILIZACIÓN EN EMBARAZO Y LACTANCIA.**

Las investigaciones experimentales y clínicas no indican que deban esperarse efectos nocivos en la madre y el niño si se usa este preparado durante el embarazo; sin embargo, durante los 3 primeros meses de embarazo se evaluará el beneficio de la utilización del preparado antes de ser administrado.

#### **3.2.7.4.6. REACCIONES ADVERSAS.**

En casos aislados pueden presentarse reacciones locales pasajeras, como por ejemplo irritación, sensación de quemazón y picor, que no suelen determinar la supresión del tratamiento y son más frecuentes durante los primeros días del mismo.

#### **3.2.7.4.7. SOBREDOSIFICACIÓN.**

Dada la concentración del principio activo y la vía de aplicación no es posible la intoxicación ni en el caso de ingestión accidental. Si se desarrollase alguna reacción de hipersensibilidad durante su utilización, deberá suspenderse el tratamiento e instaurarse la terapia adecuada.

### 3.2.7.5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.

#### 3.2.7.5.1. PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS.

- **Grupo farmacoterapéutico**

El clotrimazol es un antifúngico de amplio espectro derivado del grupo imidazol.

- **Mecanismo de acción**

El clotrimazol actúa inhibiendo el crecimiento de hongos patogénicos a nivel de la síntesis del ergosterol. La inhibición de la síntesis del ergosterol provoca la alteración estructural y funcional de la membrana citoplasmática.

- **Efectos farmacodinámicos**

El clotrimazol es un compuesto antifúngico de amplio espectro con actividad *in vitro* e *in vivo*, frente a dermatofitos, levaduras y mohos.

El modo de acción del clotrimazol es principalmente fungistático. La actividad *in vitro* se limita a los elementos fúngicos proliferativos; las esporas fúngicas sólo son ligeramente sensibles.

Además de su acción antifúngica también actúa sobre ***Trichomonas vaginalis***, microorganismos gram-positivos

(Streptococci / Staphylococci), y microorganismos gram-negativos (***Bacteroides / Gardnerella vaginalis***).

El clotrimazol *in vitro* inhibe la multiplicación de Corynebacterias y cocos gram-positivos - con la excepción de Enterococos - a concentraciones de 0,5 - 10 (g/ml de sustrato y ejerce una acción tricomonocida a 100 g/ml).

La situación de las resistencias al clotrimazol es buena: las variantes de resistencia primaria de las especies fúngicas sensibles son poco frecuentes.

Hasta el momento, el desarrollo de resistencia secundaria en cepas sensibles sólo se ha observado en casos muy aislados bajo condiciones terapéuticas.

#### **3.2.7.5.2. PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS.**

Las investigaciones farmacocinéticas tras la aplicación dérmica han demostrado que sólo se absorbe una pequeña cantidad de clotrimazol (< 2 % de la dosis). Las concentraciones séricas resultantes están siempre por debajo del límite de detección (< 10 ng/ml) y no provocan efectos sistémicos o reacciones adversas apreciables.

### **3.2.7.5.3. DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD.**

Los estudios toxicológicos efectuados en diferentes animales con aplicación local demostraron buena tolerancia local. No se observaron efectos teratogénicos o embriotóxicos. El clotrimazol no influyó en la fertilidad ni mostró propiedades mutagénicas.

### **3.2.7.6. DATOS FARMACÉUTICOS.**

#### **3.2.7.6.1. RELACIÓN DE EXCIPIENTES.**

Clotrimazol polvo medicado de uso tópico 2%: alginato de sodio.

#### **3.2.7.6.2. INCOMPATIBILIDADES.**

No se han descrito.

#### **3.2.7.6.3. PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN.**

Condiciones ambientales normales.

#### **3.2.7.6.4. INSTRUCCIONES DE USO.**

Antes de la aplicación debe lavarse la zona afectada para eliminar las escamas cutáneas y los eventuales restos del último tratamiento. Después del lavado deben secarse a fondo, sobre todo los espacios interdigitales.

En lactantes es aconsejable limpiar la piel con aceite para bebés antes del tratamiento, y secar cuidadosamente con algodón. (23)

### 3.3. PROPIEDADES DE LAS PARTÍCULAS

#### 3.3.1. TAMAÑO DE PARTÍCULA

La fineza de los polvos en la USP, expresada en términos descriptivos, está relacionada con el número asignado al tamiz estándar, como se indica en la Tabla No. 1.

**Tabla No. 1.** Apertura de los tamices estándar.<sup>(5)</sup>

Número	Apertura del tamiz	
	Mm	μ
2.0	4.52	9520
3.5	5.66	5660
4.0	4.76	4760
8.0	2.38	2380
10.0	2.00	2000
20.0	0.84	840
30.0	0.59	595
40.0	0.42	420
50.0	0.297	297
60.6	0.250	250
70.0	0.210	210
80.0	0.177	177
100.0	0.149	149
120.0	0.125	125
200.0	0.074	74
230.0	0.063	63
270.0	0.053	53
325.0	0.044	44
400.0	0.037	37

Por razones prácticas, los tamices son los medios preferidos para medir la fineza de los polvos, para la mayoría de propósitos farmacéuticos.

Así, la medida del tamaño de partícula, es un procedimiento que consiste en clasificar los gránulos en grupos para facilitar su separación en una o más categorías.

A las partículas que son retenidas dentro del tamiz, se les llama tamizaje grueso o residual, y a las que logran pasar a través de los poros tamizaje fino o de paso. (Ver Tabla No. 2)

**Tabla No. 2.** Clasificación de los polvos por fineza. (5)

	Drogas Vegetales y Animales			Químicos		
	No. de designación nominal del polvo*	Límite de fineza**		No. de designación nominal del polvo*	Límite de fineza **	
		%	No. Tamiz		%	No. Tamiz
Muy grueso	8	20	60			
Grueso	20	40	60	20	60	40
Moderadamente grueso	40	40	80	40	60	60
Fino	60	40	100	80	100	80
Muy fino	80	100	80	120	100	120

(\*) Todas las partículas de polvo pasan a través del tamiz de la designación nominal.

(\*\*) Designa el límite de porcentaje que pasa a través del tamiz de número de malla deseado.

La determinación del tamaño de partícula se realiza por medio de métodos directos en los cuales se separan las partículas visualizadas en fracciones por tamaño o por peso referente a una escala. (5)

### 3.3.2. POROSIDAD O VOLUMEN DE ESPACIO VACÍO

La porosidad es uno de los factores internos de las partículas el cual define el comportamiento de la partícula ante el secado dado que

dependiendo de la forma de los poros puede ser difícil la remoción de la humedad.

La porosidad es la fracción del volumen de una muestra que es ocupada por poro o espacio vacío.

La porosidad no es una medida de la fracción de vacío sino del tamaño del vacío. Dependiendo del medio poroso, la porosidad puede variar de valores cercanos a cero o valores cercanos a uno. <sup>(15)</sup>

### **3.3.3. GRADO DE HINCHAMIENTO**

Un gel es una estructura polimérica entrecruzada, que por acción de un líquido experimenta hinchamiento permaneciendo insoluble sin perder su forma original. La conservación de la forma es el resultado de un balance entre las fuerzas intermoleculares dispersivas y cohesivas (dentro de las cuales se incluye la absorción del disolvente).

El hinchamiento puede definirse en términos de velocidad y de equilibrio de máxima imbibición, y define la capacidad de penetración de las moléculas del disolvente en el polímero, dependiendo del grado de entrecruzamiento del polímero, de su naturaleza y de la naturaleza del disolvente, entre otros factores. <sup>(6)</sup>

Si el hinchamiento se produce por acción del agua se obtienen los denominados hidrogeles. Estos poseen un carácter hidrófilo debido a la presencia en su estructura molecular de grupos afines al agua (-OH, -COOH, -CONH<sub>2</sub>, -CONH, -SO<sub>3</sub>H), la existencia de una red polimérica los

hace insolubles en agua, y su suavidad y elasticidad se asocian con la hidrofiliidad de los monómeros y la densidad de entrecruzamiento.

En la utilización de hidrogeles como sistemas de liberación es necesario tener un conocimiento claro de la dinámica del proceso de difusión del agente activo desde la fase gel al medio circundante. Dicha dinámica se rige por la tendencia a alcanzar el equilibrio, y está asociada a la estructura molecular de la matriz polimérica. De ahí la importancia de formular y verificar modelos que describan la liberación de solutos desde hidrogeles, teniendo en cuenta las condiciones del medio circundante y factores como la proporción de grupos hidrófilos y el grado de entrecruzamiento del material, que determinarán en consecuencia el grado de hinchamiento del polímero.

Los ensayos de absorción se realizan por inmersión del hidrogel en un volumen de agua, midiendo su tamaño y peso (técnica gravimétrica) con respecto al tiempo, hasta llegar a una condición de estabilidad. <sup>(11)</sup>

#### **3.3.4. ÁNGULO DE REPOSO**

Se utiliza en diversas ramas de la ciencia para caracterizar las propiedades de flujo de los sólidos. La determinación del ángulo de reposo de un polvo nos da una idea de la cohesión del mismo y por tanto, indirectamente, de sus propiedades de flujo.

El ángulo de reposo se define como el ángulo sólido constante que forma, respecto a una base horizontal, una pila de polvo de forma cónica que se

obtiene por diversos métodos. El cono formado pone de manifiesto la oposición entre la fuerza de gravedad y las fuerzas interparticulares de la materia objeto de ensayo.

Existen diferentes métodos para determinar el ángulo de reposo, de manera que las medidas del mismo dependen del método empleado. A pesar de ello, el ángulo de reposo continúa utilizándose en la industria farmacéutica.

*Nelson (1955)* fue de los primeros autores en utilizar determinaciones del ángulo de reposo para analizar las propiedades de flujo de materiales utilizados en la industria farmacéutica; en concreto la influencia del tamaño de partícula, niveles de lubricante y porcentaje de finos en el flujo de granulados de sulfatiazol.

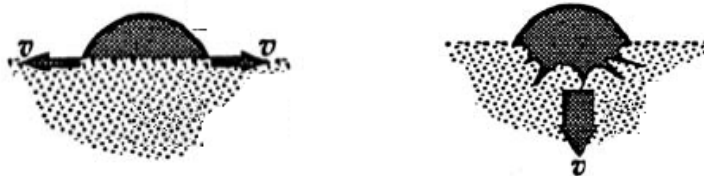
*Train (1958)* evaluó diferentes métodos de determinación del ángulo de reposo y concluyó que era en realidad una medida de la fricción interparticular o de la resistencia al movimiento entre partículas. También concluyó que los resultados eran dependientes del método utilizado. <sup>(20)</sup>

### **3.3.5. ÁNGULO DE CONTACTO**

El ángulo de contacto es una medida de la mojabilidad de la superficie sólida por un líquido e indica los parámetros superficiales que se necesitan medir.

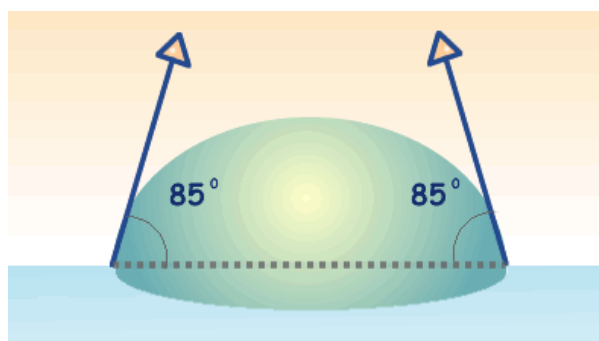
**Propagación de gotas sobre las superficies de polvos**

**Penetración de las gotas en camas de polvo**



**Figura N° 2.** Propagación o penetración de una gota en una base pulverulenta.<sup>(10)</sup>

El ángulo de contacto se refiere al ángulo que forma la superficie de un líquido al entrar en contacto con un sólido. El valor del ángulo de contacto depende principalmente de la relación que existe entre las fuerzas adhesivas entre el líquido y el sólido y las fuerzas cohesivas del líquido. Cuando las fuerzas adhesivas con la superficie del sólido son muy grandes en relación a las fuerzas cohesivas, el ángulo de contacto es menor de 90 grados, teniendo como resultado que el líquido moja la superficie.



**Figura N° 3.** Ángulo de contacto.

Cuando las fuerzas de cohesión son grandes en relación a las fuerzas adhesivas los ángulos de contacto tienden a ser grandes. Cuando las

fuerzas de cohesión en relación a las fuerzas de adhesión son pequeñas los ángulos de contacto son pequeños, resultando en una tendencia del fluido a mojar la superficie.

El ángulo de contacto es el ángulo formado por el plano tangente a la interface líquido - gas y el plano formado por el sólido en un contacto trifásico sólido-líquido-gas. La Figura N° 3 muestra una representación de las tensiones interfaciales en equilibrio.

Colocando una gota del líquido en la superficie del producto, el ángulo de contacto  $\theta$  se forma en la interacción entre el líquido y el sustrato. Por definición, una gota que se posa en el producto manteniéndose y no empapando tiene un ángulo de contacto de 90 grados y cuando la gota se expande en la superficie mojándose el ángulo de contacto es menor de 90 grados. <sup>(31)</sup>

### **3.3.6. pH**

Para propósitos farmacéuticos, pH se define como el valor dado por un instrumento potenciométrico adecuadamente estandarizado (pHmetro) con capacidad de reproducir valores de pH de 0.02 unidades de pH usando un electrodo indicador sensible a la actividad del ión hidrógeno, el electrodo de vidrio, y un electrodo adecuado de referencia. El instrumento debe ser capaz de ser sensible al cambio de potencial a través de un par de electrodos, y para propósitos de estandarización de pH, aplicando un potencial ajustable al circuito por manipulación del control de

“estandarización”, “cero”, “asimetría” o “control de calibración”, y debe ser capaz de controlar el cambio en milivoltios por cambio de unidad de pH leyendo a través de un control de “temperatura” y/o “slope”. Las mediciones se realizan a  $25 \pm 2^\circ\text{C}$ . <sup>(16)</sup>

## IV. DISEÑO METODOLOGICO

### 4.1. TIPO DE ESTUDIO

- **Estudio bibliográfico:** se realizó una investigación teórica sobre las matrices hidrofílicas, métodos de formulación y aplicación, su proceso de preparación e hinchamiento, influencia de las características fisicoquímicas como tamaño de partícula, porosidad, peso molecular, carga iónica, pH, velocidad de hinchamiento del polímero y ángulo de contacto en el comportamiento del polímero.
- **Estudio experimental:** durante la realización de este trabajo se realizaron ensayos prácticos en el laboratorio de Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador como son determinación del tamaño de partícula del granulado, porosidad o volumen de espacio vacío, mediciones de pH, ángulo de contacto, ángulo de reposo, grado de hinchamiento y controles en producto terminado de apariencia, color, tamaño de partícula, olor. El pH del producto terminado y la cuantificación de clotrimazol por método volumétrico se realizaron en un laboratorio de análisis externo.

## **4.2. INVESTIGACION BIBLIOGRAFICA**

La información presentada en esta investigación se recolectó de fuentes como:

- Biblioteca Central de la Universidad de El Salvador.
- Biblioteca “Benjamín Orozco” de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador.
- Biblioteca de la Universidad Salvadoreña Alberto Masferrer.
- World Wide Web (www; Internet)

## **4.3. INVESTIGACION DE CAMPO**

Estudio dirigido basado en las características físico químicas del alginato de sodio y el clotrimazol, así como también las condiciones de trabajo.

## **4.4. MATERIAL**

El material necesario para desarrollar toda la metodología planteada se especifica en el Anexo N° 5.

## **4.5. METODOS**

### **4.5.1. DETERMINACION DE TAMAÑO DE PARTÍCULA (CLOTRIMAZOL, ALGINATO DE SODIO Y MATRIZ MICRONIZADA).**

**Método de retención por Tamices:**

1. Organizar los tamices número 20.0 y 8.0, respectivamente.

2. Pesar en un cono de papel glassine 10.0 g de muestra (clotrimazol, alginato de sodio, matriz micronizada) en balanza granataria y colocarlo en el tamiz número 8.
3. Agitar horizontalmente el tamiz por 1 minuto, de manera que el material pase hasta que no más del 5.0% quede retenido en el más grueso (cernido) y no mas del 5.0% pase por el más pequeño (rechazo). (Ver Anexo N° 6)
4. Comparar los resultados obtenidos con los de la Tabla No. 2 y establecer la clasificación del polvo por su fineza. (Ver Tabla No. 5)

**Tabla N° 2.** Clasificación de los polvos por fineza.<sup>(5)</sup>

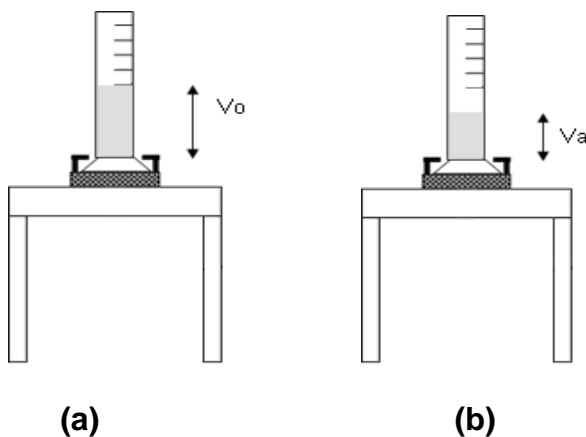
	Drogas Vegetales y Animales			Químicos		
	No. de designación nominal del polvo*	Límite de fineza**		No. de designación nominal del polvo*	Límite de fineza**	
		%	No. Tamiz		%	No. Tamiz
Muy grueso	8	20	60			
Grueso	20	40	60	20	60	40
Moderadamente grueso	40	40	80	40	60	60
Fino	60	40	100	80	100	80
Muy fino	80	100	80	120	100	120

(\*) Todas las partículas de polvo pasan a través del tamiz de la designación nominal.

(\*\*) Designa el límite de porcentaje que pasa a través del tamiz de número de malla deseado.

#### 4.5.2. DETERMINACION DE POROSIDAD O VOLUMEN DE ESPACIO VACÍO (ALGINATO DE SODIO Y MATRIZ MICRONIZADA).

1. Pesar en un cono de papel glassine 10.0 g de muestra (alginato de sodio, producto terminado) en balanza granataria.
2. Colocar un cono de papel glassine en la boca de una probeta de 100 mL y agregar la muestra (alginato de sodio, matriz micronizada).
3. Leer el volumen inicial ( $V_0$ ).
4. Apelmazar el contenido de la probeta por medio de 10, 500 y 1250 golpes verticales sobre una superficie plana tomando nota de cada valor de volumen obtenido en cada determinación. (Ver Figura N° 4)
5. Leer el volumen final del polvo apelmazado, con una aproximación de un mililitro. Si la diferencia entre  $V_{500}$  y  $V_{1250}$  es mayor que dos mililitros, se efectúan otros 1250 golpes ( $V_a$ ).



**Figura N° 4.** Volumen de muestra antes del apelmazamiento (a),  
Volumen de muestra después del apelmazamiento (b).

6. Calcular el volumen aparente por medio de la fórmula:

$$Va = Pa / da$$

**Va** = volumen aparente

**Pa** = peso de muestra

**da** = densidad aparente

Para obtener la densidad aparente se parte de los 10.0 g pesados entre el volumen aparente que ocupan los 10.0 g. <sup>(20)</sup>

#### **4.5.3. DETERMINACION DE GRADO DE HINCHAMIENTO (ALGINATO DE SODIO).**

1. Limpieza y sanitización de área de trabajo y equipo. (Ver Anexo No. 7)
2. Calcular el número teórico de tabletas a obtener, mediante la fórmula:  
**Número de tabletas = ( Total de mezcla / Peso de tableta ).**
3. Elaborar comprimidos de 300.0 mg constituidos únicamente de alginato de sodio y pesar cada uno de ellos. (Ver Anexo N° 8)
4. Sumergir los comprimidos 5 minutos en 20.0 mL de agua destilada en un baño termostatzado a 37°C.
5. Sacar los comprimidos, y secar cuidadosamente su superficie con un papel filtro y pesarlos.
6. Devolver los comprimidos al recipiente y repetir el proceso hasta mantener un peso constante. <sup>(6)</sup>

7. Calcular el grado de hinchamiento mediante la fórmula:

$$W = \frac{M_t - M_0}{M_0}$$

Donde: **W** = grado de hinchamiento

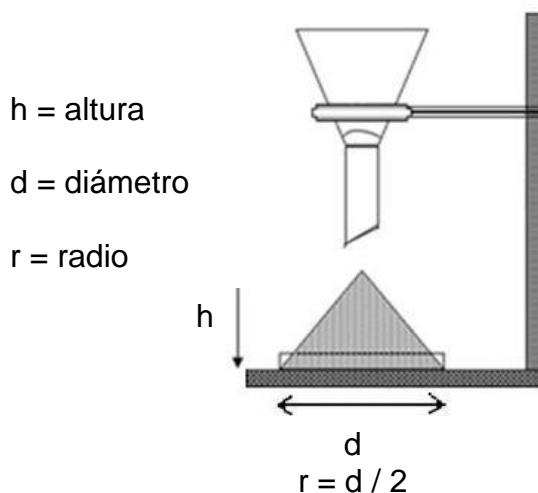
**M<sub>t</sub>** = peso de la matriz hinchada en el tiempo *t*

**M<sub>0</sub>** = peso de la matriz seca <sup>(4)</sup>

#### **4.5.4. DETERMINACION DE ANGULO DE REPOSO (CLOTRIMAZOL, ALGINATO DE SODIO Y MATRIZ MICRONIZADA).**

1. Colocar una hoja de papel milimetrado sobre una superficie horizontal plana.
2. Realizar un ensayo preliminar que servirá como referencia para determinar la altura a la cual se asegurará el embudo.
3. Asegurar un embudo con cuello a una altura dada por la altura experimental de la pila cónica formada por la muestra (clotrimazol, alginato de sodio, matriz micronizada) en el paso 2, de tal manera que la punta del embudo no toque el vértice del cono formado. (Ver Figura N° 5)
4. Verter cuidadosamente la muestra (clotrimazol, alginato de sodio, matriz micronizada) a través del embudo, hasta que el vértice de la pila cónica solo toca la punta del embudo.

5. Colocar una regla milimetrada en forma vertical, perpendicular a la superficie plana, al lado de la pila cónica y medir la altura.
6. Colocar una regla milimetrada en forma horizontal, paralela a la superficie plana, verificar con un nivel.<sup>(20)</sup>

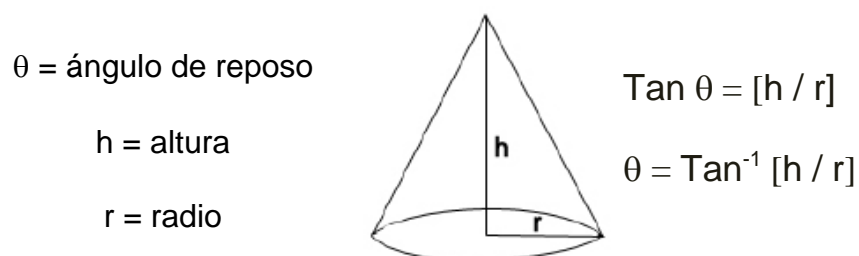


**Figura N° 5.** Montaje del sistema para medir el ángulo de reposo. <sup>(9)</sup>

NOTA: Las especificaciones del embudo se tomaron durante el proceso.

(Ver Figura N° 13)

7. Calcular  $\theta$ , por medio de la siguiente fórmula:



**Figura N° 6.** Cálculo del ángulo de reposo. <sup>(20)</sup>

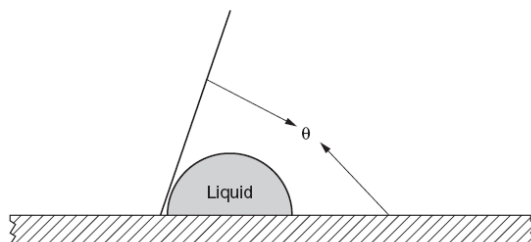
8. Comparar los valores obtenidos con los de la Tabla No. 3 y establecer el grado de fluidez del polvo.

**Tabla No. 3.** Caracterización del flujo de los polvos por el ángulo de reposo. <sup>(9)</sup>

Ángulo de reposo ( $\theta$ )	Caracterización del flujo
Mayor de 50	Sin flujo libre
30 – 50	Poco flujo
Menor de 30	Flujo fácil

#### 4.5.5. DETERMINACION DE ÁNGULO DE CONTACTO (CLOTRIMAZOL, ALGINATO DE SODIO Y MATRIZ MICRONIZADA).

1. Colocar 10.0 g de muestra (clotrimazol, alginato de sodio, matriz micronizada) sobre una superficie resistente.
2. Compactar uniformemente la muestra con ayuda de una espátula hasta obtener una altura de 5 mm.
3. Utilizando una micropipeta de 10 mL colocar una gota de agua sobre la masa compactada. (Ver Figura N° 14)
4. Con ayuda de un transportador medir el ángulo formado entre el líquido y la superficie del sólido. (Ver Figura N° 7)



**Figura N° 7.** Ángulo de contacto  $\theta$  formado por un líquido sobre una superficie sólida compactada. <sup>(3)</sup>

5. Comparar los resultados con los parámetros de la Tabla N° 4 y establecer el grado de mojabilidad del polvo.

**Tabla No. 4.** Caracterización del grado de mojabilidad de los polvos por el ángulo de contacto. <sup>(9)</sup>

Ángulo de contacto $\theta$	Caracterización del grado de mojabilidad
$\theta \geq 90^\circ$	Polvo no mojable
$\theta < 90^\circ$	Polvo mojable

#### 4.5.6. DETERMINACION DE pH (ALGINATO DE SODIO, CLOTRIMAZOL Y MATRIZ MICRONIZADA).

1. Estandarizar el pHmetro usando soluciones buffer pH 4 y pH 8.
2. Sumergir los electrodos en una de las soluciones buffer para estandarizar a  $25 \pm 2^\circ\text{C}$ , hacer lo mismo con la otra solución buffer.

3. Estandarizar hasta que ambas soluciones buffer para estandarización den valores observados de pH dentro de 0.02 unidades de pH de los valores tabulados de pH sin ajustar los controles.
4. Preparar una solución 1g en 20 mL de agua libre de CO<sub>2</sub> y enjuagar los electrodos y los vasos de precipitado varias veces con porciones del material prueba, llenar el vaso de precipitado con la solución bajo prueba a 25°C ± 2°C y leer el valor de pH.<sup>(16)</sup> (Ver Anexo N° 12, Anexo N° 13)

#### **4.5.7. FORMULA PRELIMINAR PARA LA ELABORACIÓN DE UNA MATRIZ HIDROFÍLICA ANIÓNICA PARA USO TÓPICO A BASE DE ALGINATO DE SODIO.**

Clotrimazol ----- 0.14 g

Alginato de sodio c.s.p. ----- 7.00 g

#### **4.5.8. TÉCNICA DE ELABORACIÓN DE UNA MATRIZ HIDROFÍLICA ANIÓNICA PARA USO TÓPICO A BASE DE ALGINATO DE SODIO.**

1. Limpieza y sanitización del área de trabajo y equipo. (Ver Anexo N° 7)
2. Requisición de cristalería, materia prima y equipo.

3. Pesar en balanza granataria: 6.86 g de alginato de sodio y 0.14 g de clotrimazol.
4. Realizar controles en proceso (color, olor, aspecto). (Ver Anexo N° 14)

#### **4.5.8.1. HIDRATACION**

1. Utilizar una probeta de 100 mL para medir 47 mL de agua desmineralizada y transferirla a un vaso de precipitado con capacidad de 250 mL.
2. Con ayuda de un tamiz número 1.76 y de un agitador magnético, dispersar 0.14 g de clotrimazol en el agua desmineralizada.
3. Continuar con la agitación magnética y tamizar el alginato de sodio sobre la dispersión del numeral 2.
4. Tapar con un vidrio de reloj y agitar a la máxima capacidad de revoluciones que permite el hot plate.

#### **4.5.8.2. DESHIDRATACION**

1. Calentar la dispersión anterior en un hot-plate con agitador magnético para evitar la sedimentación del clotrimazol, durante

5 horas. (mantener la temperatura debajo de 50°). (Ver Figura N° 15.)

2. Esparcir uniformemente el mucílago obtenido con ayuda de una espátula en una placa de vidrio y colocarlo sobre una bandeja de acero inoxidable. (Ver Figura N° 16)
3. Ajustar la estufa a una temperatura constante de 40° e introducir la bandeja por 3 horas.

#### **4.5.8.3. OBTENCION DE LA MATRIZ MICRONIZADA**

1. Colocar el producto obtenido en un molino de cuchillas y triturar por 10 minutos. (Ver Figura N° 17)
2. Con ayuda de un cartucho de papel glassine, introducir la matriz obtenida en un frasco ámbar, hermético.
3. Introducir un sobrecito de sílica gel, como desecante.
4. Tapar y rotular (Nombre, concentración, fecha de fabricación).
5. Calcular el rendimiento práctico y realizar controles en producto terminado (tamaño de partícula, porosidad o volumen de espacio vacío, ángulo de reposo, ángulo de contacto, pH). (Ver Metodología).

#### **4.5.9. CUANTIFICACIÓN DE CLOTRIMAZOL POR VALORACION CON LAURIL SULFATO DE SODIO. <sup>(16)</sup>**

La cuantificación del principio activo se hizo utilizando un método titrimétrico propuesto por la USP 21, en el Anexo N° 16, se presenta la traducción de la declaración de potencia y del ensayo de cuantificación de clotrimazol por valoración con lauril sulfato de sodio, adicionalmente se presentan en el Anexo N° 18 los métodos de preparación de todos los reactivos utilizados en el ensayo de control de calidad.

##### **Cuantificación del Principio Activo.**

1. Pesar cuidadosamente en balanza analítica una porción del polvo, equivalente a 20 mg de clotrimazol. (Ver Anexo N° 17)
2. Transferir a un Erlenmeyer con tapón de vidrio de 250 mL.
3. Medir y agregar 4 mL de agua y 1 mL de ácido sulfúrico 2 N disolver hasta obtener una suspensión blanca.
4. Medir y agregar 6 mL de cloroformo, colocar el tapón y agitar mecánicamente por 20 minutos.
5. Medir con pipeta Mohr 0.2 mL de amarillo de metilo TS y agitar vigorosamente.
6. Titular con la solución de Laurilsulfato de Sodio 0.02N, agitando constantemente hasta llegar a un punto final naranja dorado.

7. Realizar un blanco hasta un punto final naranja dorado por adición gota a gota de la solución de Laurilsulfato de Sodio 0.02N, agitando vigorosamente después de cada adición.
8. Calcular la cantidad en gramos, de clotrimazol en la porción de polvo pesada inicialmente, con la fórmula **(344.84) (N) (FC) ( V<sub>u</sub> - V<sub>b</sub> )**, en donde:

**344.84** es el peso equivalente de clotrimazol

**N** es la normalidad de la solución de laurilsulfato de sodio

**FC** es el factor de corrección de la normalidad de la solución de laurilsulfato de sodio

**V<sub>u</sub>** es el volumen en mL del titulante consumido por la muestra

**V<sub>b</sub>** es el volumen en mL de la titulación blanco.

• **RESULTADOS Y DISCUSION**

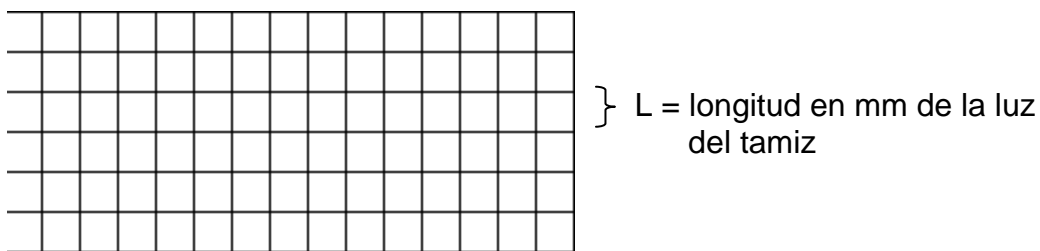
**5.1. FACTORES FISICO-QUIMICOS QUE INFLUYEN EN EL COMPORTAMIENTO DEL PRINCIPIO ACTIVO.**

**5.1.1. DETERMINACION DEL TAMAÑO DE PARTICULA.**

Para calcular el tamaño de partícula se hizo uso de dos tamices, cuyo número de malla y designación nominal se calculó de la siguiente manera:

(8)

1. Medir la luz del tamiz, con una regla milimetrada. (Ver Figura 8).



**Figura N° 17.** Medición de la longitud de luz de la malla del tamiz.

2. Calcular el número de malla, mediante la fórmula:

$$\text{No. de Malla} = 1 + 10 \text{ Log } L$$

**Donde, L = luz del tamiz**

3. Comparar el resultado obtenido con la Tabla N° 1 y establecer el grado de apertura del tamiz.

**Tabla No. 1.** Apertura de los tamices estándar.<sup>(5)</sup>

Número	Apertura del tamiz	
	mm	μ
2.0	4.52	9520
3.5	5.66	5660
4.0	4.76	4760
8.0	2.38	2380
10.0	2.00	2000
20.0	0.84	840
30.0	0.59	595
40.0	0.42	420
50.0	0.297	297
60.6	0.250	250
70.0	0.210	210
80.0	0.177	177
100.0	0.149	149
120.0	0.125	125
200.0	0.074	74
230.0	0.063	63
270.0	0.053	53
325.0	0.044	44
400.0	0.037	37

**TAMIZ No. 20.0**

$L = 1 \text{ mm}$       **No. de Malla =  $1 + 10 \text{ Log } L$**

$$1 + 10 \text{ Log } 1 \text{ mm}$$

$$1 \text{ mm}$$

**Número designado según Tabla No. 2:** 20.0

**TAMIZ No. 8.0**

$$L = 1.5 \text{ mm} \quad \text{No. de Malla} = 1 + 10 \text{ Log } L$$

$$\bullet + 10 \text{ Log } 1.5 \text{ mm}$$

$$2.76 \text{ mm}$$

**Número designado según Tabla No. 2: 8.0**

Dado que los números de malla obtenidos no se encuentran en la Tabla No. 2, para establecer el número de designación nominal del tamiz se tomó el número más próximo al obtenido en el cálculo.

Los resultados obtenidos de cernido y rechazo se presentan a continuación.

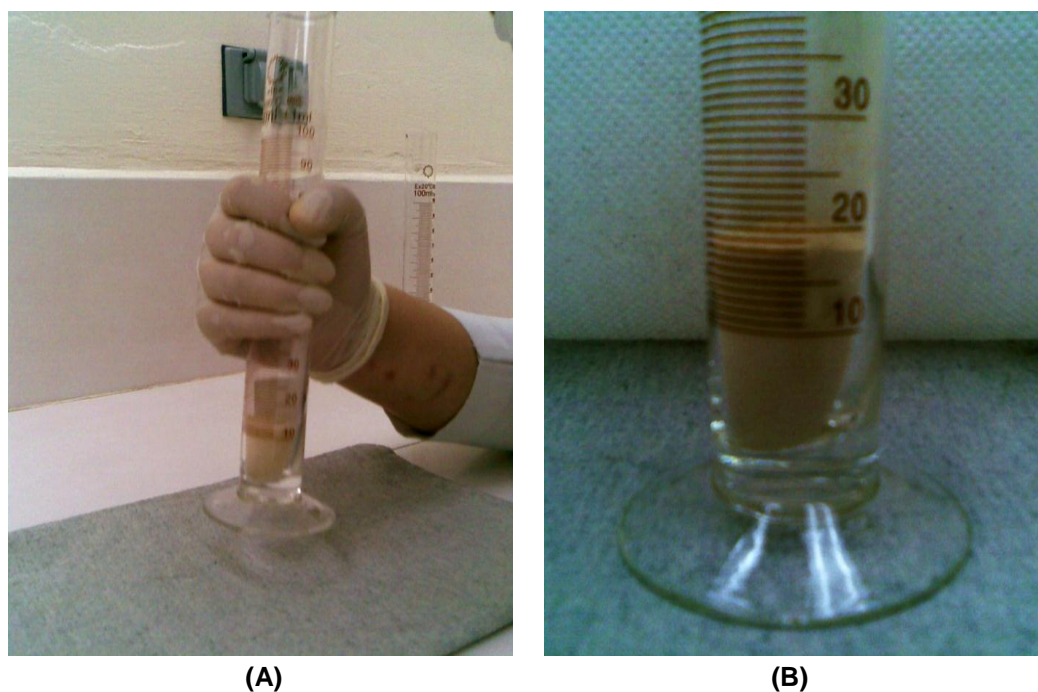
**Tabla N° 5.** Porcentaje de material cernido y rechazado según número de tamiz.

Muestra \ N° de malla	1 mm		2.76 mm	
	Cernido	Rechazo	Cernido	Rechazo
<b>Alginato de sodio</b>	100 %	0 %	100 %	0 %
<b>Clotrimazol</b>	100 %	0 %	100 %	0 %
<b>Matriz micronizada</b>	0 %	100 %	95%	5 %

La determinación del tamaño de partícula indica que tanto los reactivos de origen químico como vegetal utilizados en este trabajo, presentan un tamizaje fino, pues pasan por completo por la malla del tamiz, caso contrario a la matriz micronizada que dejó un rechazo del 5% en el tamiz con número de malla 2.76.

### 5.1.2. POROSIDAD O VOLUMEN DE ESPACIO VACIO

La porosidad o volumen de espacio vacío se calculó por medio de la técnica de golpeteos que se especifica en la metodología. (Ver Figura N° 9)



**Figura N° 9.** Golpeteos verticales sobre una superficie plana en el cálculo de porosidad. (A).

Lectura del volumen obtenido al final del proceso (B)

Para calcular la densidad aparente, se calculó antes el volumen aparente, con la fórmula  $V_a = P_a / d_a$  tanto para el alginato de sodio como para la matriz micronizada y se hizo de la siguiente manera:

**Volumen aparente****Alginato de sodio**

$$V_a = 10.0 \text{ g} / 0.7692 \text{ g/mL}$$

$$V_a = 13 \text{ mL}$$

**Densidad aparente**

$$d_a = 10.0 \text{ g} / 13 \text{ mL} = 0.7692 \text{ g/mL}$$

**Matriz micronizada**

$$V_a = 10,0 \text{ g} / 1.0714 \text{ g/mL}$$

$$V_a = 9.33 \text{ mL}$$

$$d_a = 10.0 \text{ g} / 9.3 \text{ mL} = 1.0752 \text{ g/mL}$$

Los resultados obtenidos se comparan a continuación:

**Tabla N° 6.** Comparación de las densidades aparentes.

Volúmenes Muestra	$V_0$	$V_{10}$	$V_{500}$	$V_{1250}$	$D_a$	$V_a$
Alginato de Sodio	13	12	11	10	0.7692	13
Producto Terminado	9.3	8.4	8.0	7.5	1.0714	9.3

En los resultados experimentales se observa que el producto terminado experimenta una leve disminución de volumen de espacio vacío, resultado predecible tomando en cuenta que en la matriz micronizada hay cierto volumen que es ocupado por el principio activo; aún así se observa que ambas muestras son ampliamente porosas, lo que permite que absorban abundante agua, favoreciendo la formación de la barrera gelificada necesaria para la difusión del principio activo.

### 5.1.3. VELOCIDAD DE HINCHAMIENTO

Para determinar la velocidad de hinchamiento fue necesario comprimir el excipiente según técnica especificada en la metodología (20).

El número teórico de tabletas a obtener se calculó mediante la fórmula

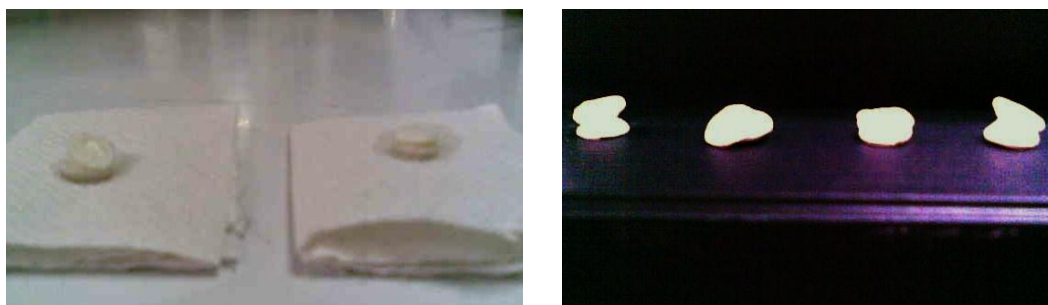
**No. de Tabletetas = (Total de mezcla / Peso de tableta)**, de la siguiente manera:

$$\text{No. de Tabletetas} = (\text{Total de mezcla} / \text{Peso de tableta})$$

$$\text{No. de Tabletetas} = (30 \text{ g} / 0.3 \text{ g})$$

$$\text{No. de Tabletetas} = 100$$

El grado de hinchamiento se midió en función de la absorción de agua que tuvo cada tableta a lo largo de los tiempos establecidos, lo cual se visualizó como un aumento en el peso de las tabletetas hinchadas. (Ver Figura N° 10).



**Figura N° 10.** Comprimidos de alginato de sodio sometidos a hinchamiento en medio acuoso a 37°.

Se realizaron tres ensayos trabajados por triplicado, con lo que se obtiene una muestra de nueve tabletas.

El grado de hinchamiento se calculó mediante la fórmula  $W = ( M_t - M_o ) / M_o$ , de la siguiente manera:

**Tableta 1**

$$W = \frac{368 \text{ g} - 290 \text{ g}}{290 \text{ g}} = 0.2690$$

**Tableta 2**

$$W = \frac{367 \text{ g} - 289 \text{ g}}{289 \text{ g}} = 0.2699$$

**Tableta 3**

$$W = \frac{381 \text{ g} - 298 \text{ g}}{298 \text{ g}} = 0.2785$$

**Tableta 4**

$$W = \frac{381 \text{ g} - 309 \text{ g}}{309 \text{ g}} = 0.2330$$

**Tableta 5**

$$W = \frac{383 \text{ g} - 297 \text{ g}}{297 \text{ g}} = 0.2896$$

**Tableta 6**

$$W = \frac{368 \text{ g} - 299 \text{ g}}{299 \text{ g}} = 0.2308$$

**Tableta 7**

$$W = \frac{368 \text{ g} - 279 \text{ g}}{279 \text{ g}} = 0.3190$$

**Tableta 8**

$$W = \frac{367 \text{ g} - 291 \text{ g}}{291 \text{ g}} = 0.2612$$

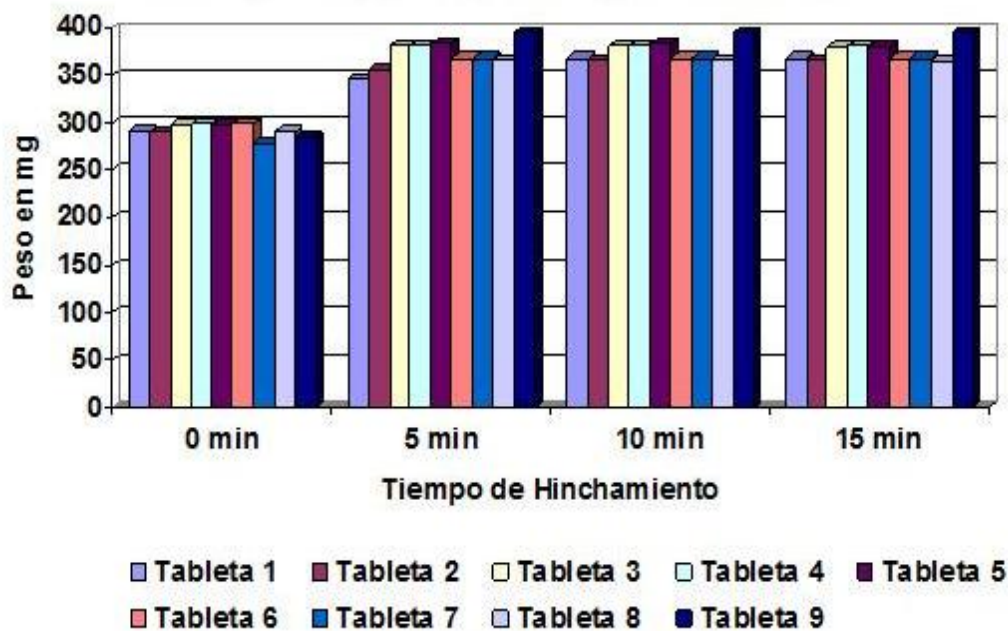
**Tableta 9**

$$W = \frac{395 \text{ g} - 285 \text{ g}}{285 \text{ g}} = 0.3860$$

En la Tabla No. 7 se presentan los resultados experimentales de dureza, peso y grado de hinchamiento para cada una de las tabletas.

**Tabla N° 7.** Hinchamiento según tiempo.

Tableta	Dureza (KgF)	Peso tableta seca (mg)	Peso de tableta hinchada (mg)			Grado hinchamiento
			5 min	10 min	15 min	
1	4.3	290	346	368	368	0.2690
2	4.4	289	356	367	367	0.2699
3	4.1	298	381	381	379	0.2785
4	4.1	299	381	381	381	0.2742
5	4.2	297	383	383	380	0.2896
6	4.5	299	368	368	368	0.2308
7	4.0	279	368	368	368	0.3190
8	4.3	291	367	367	365	0.2612
9	3.5	285	395	395	395	0.3860
<b>Promedio</b>	<b>4.15</b>	<b>291.89</b>	<b>371.67</b>	<b>375.33</b>	<b>374.56</b>	<b>0.2865</b>



**Figura N° 11.** Gráfico de grado de hinchamiento contra tiempo.

La mayoría de los comprimidos matriciales que fueron sometidos a hinchamiento en medio acuoso a una temperatura de 37° experimentaron durante los primeros 5 minutos un significativo aumento de tamaño y peso, hasta llegar a un peso constante en un tiempo de 10 minutos.

En los comprimidos con alto grado de dureza, se observó una tendencia a resistirse a la penetración de agua, lo que se visualizó en poco aumento del tamaño y bajo grado de hinchamiento.

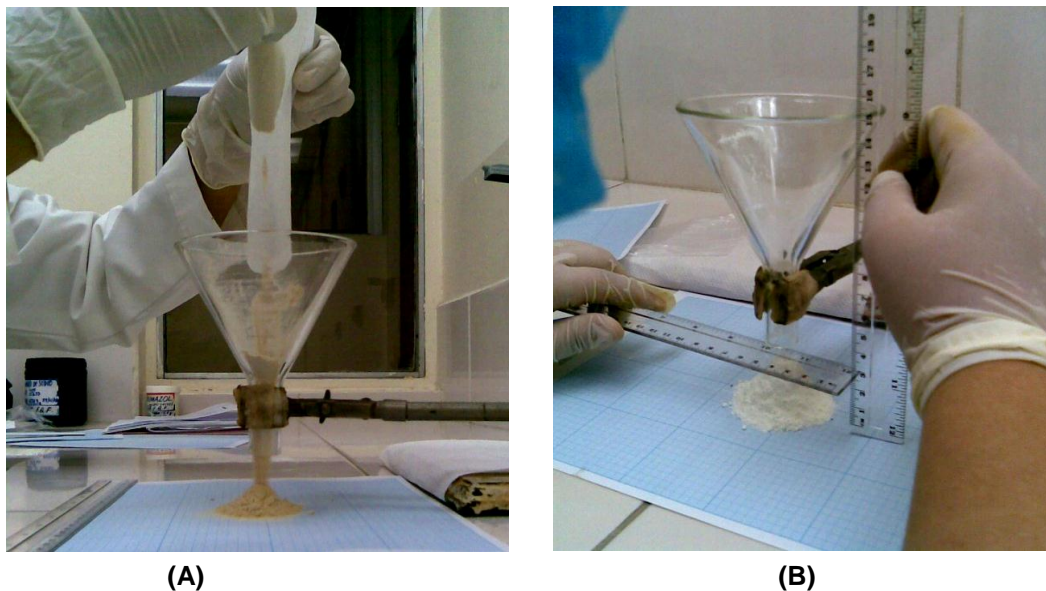
Una de las dificultades presentada durante el proceso fue el alto grado de humedad ambiental que presentó el laboratorio de Tecnología Farmacéutica, ya que ésto repercutió en la compactación del alginato de sodio, interfiriendo en el correcto funcionamiento de los punzones, pues la tableta tendía recurrentemente a quedarse adherida a las paredes de éstos, impidiendo ser desalojada por la platina.

Otro factor que afectó el proceso, fue la alta viscosidad del alginato de sodio hidratado, ya que ésto dificultó la manipulación de los comprimidos al momento de extraerlos del vaso de precipitado que los contenía, manifestándose en una disminución de peso y tamaño; como sucedió con las muestras 3, 5 y 8. (Ver Tabla N° 7).

#### **5.1.4. ANGULO DE REPOSO.**

El ángulo de reposo ( $\theta$ ) se calculó midiendo la altura (h) y el radio (r) de la pila cónica formada por el polvo que se hizo pasar a través del cono, para

tener más exactitud en la medición del diámetro de la pila cónica se usó una base de papel milimetrado. (Ver Figura N° 12).



**Figura N° 12.** Formación de pila cónica (A); Medición de las dimensiones de la pila cónica (B).

El ángulo de reposo se calculó mediante la fórmula  $\theta = \text{Tan}^{-1} [h / r]$ , en donde **h** es la altura, **r** es el radio y  $\theta$  es el ángulo de reposo; dicho cálculo se realizó tanto para el alginato de sodio y clotrimazol, como para el producto terminado, de la siguiente manera:

<b>Fórmula</b>	<b>Clotrimazol</b>
$\theta = \text{Tan}^{-1} (h / r)$	$\theta = \text{Tan}^{-1} (2.6 / 3.5)$
	$\theta = 36.61$
<b>Alginato de sodio</b>	<b>Producto terminado</b>
$\theta = \text{Tan}^{-1} (1.9 / 3.4)$	$\theta = \text{Tan}^{-1} (0.7 / 3.4)$
$\theta = 29.20$	$\theta = 11.63$

### Dimensiones del embudo



**Figura N° 13.** Dimensiones reales del embudo utilizado.

Los ángulos de reposo obtenidos se compararon con los parámetros de la Tabla N° 3, y los resultados obtenidos se muestran a continuación:

**Tabla N° 8.** Comparación de ángulo de reposo y flujo de los polvos.

<b>MATERIA PRIMA</b>	<b>BASE (cm)</b>	<b>RADIO (cm)</b>	<b>ALTURA (cm)</b>	<b>ANGULO DE REPOSO</b>	<b>TIPO DE FLUJO</b>
Alginato de Sodio	6.8	3.4	1.9	29.20	Flujo fácil
Clotrimazol	7.0	3.5	2.6	36.61	Poco flujo
<b>PRODUCTO TERMINADO</b>	6.8	3.4	0.7	11.63	Flujo fácil

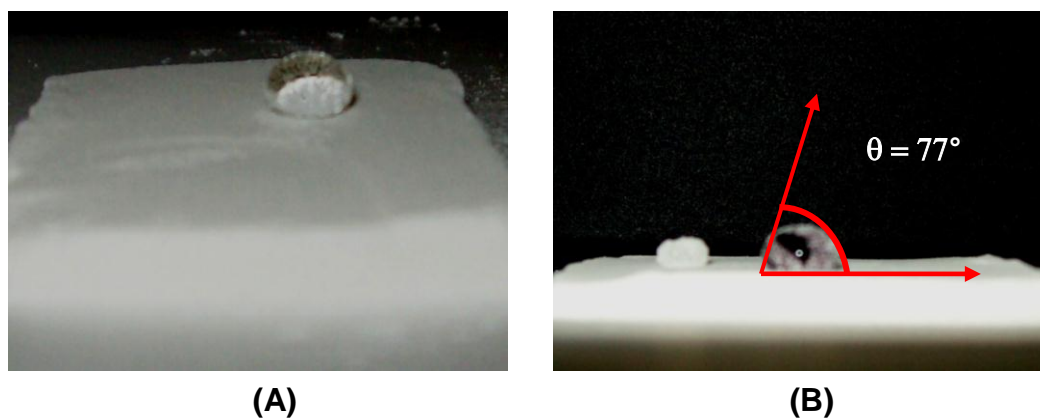
Los resultados experimentales comprueban lo que los datos teóricos remiten, con respecto a las características reológicas del clotrimazol, comprobándose que éste tiene bajas propiedades de flujo.

En el caso del clotrimazol se observó una tendencia de las partículas a mantenerse unidas, ya que formó conos agudos y esbeltos, mientras que con el alginato de sodio y el producto final formaron conos achatados,

indicando una menor resistencia al movimiento entre partículas, lo cual se traduce en un flujo fácil del polvo.

### 5.1.5. ANGULO DE CONTACTO

El ángulo de contacto se midió apoyándose gráficamente con una fotografía de la gota de agua sobre la superficie pulverulenta, la fotografía se utilizó para medir directamente con un transportador el ángulo ( $\theta$ ) formado entre la gota y la base de la superficie pulverulenta. (Ver Figura N° 14)



**Figura N° 14.** (A) Gota de agua sobre una base pulverulenta de clotrimazol.  
(B) Medición del ángulo de contacto ( $\theta$ ) formado entre la gota y la superficie pulverulenta.

Los ángulos de contacto obtenidos se compararon con los parámetros de la Tabla N° 4 y los resultados se presentan a continuación en la Tabla N° 9:

**Tabla N° 9.** Comparación del ángulo de contacto y clasificación del polvo.

MATERIA PRIMA	RESULTADOS	
	ANGULO DE CONTACTO	CLASIFICACION DEL POLVO
Alginato de Sodio	75°	Polvo mojable
Clotrimazol	77°	Polvo mojable
<b>PRODUCTO TERMINADO</b>	0°	Polvo mojable

Los ángulos de contacto obtenidos en todos los polvos indican que tanto las materias primas como el producto terminado son polvos fácilmente mojables.

En el caso de las materias primas se observa una tendencia del líquido a penetrar, mientras que en el caso de la matriz micronizada, se observa una tendencia del líquido a propagarse. (Ver Figura N° 2)

Un factor que interfirió negativamente en el proceso fue la dificultad de documentar gráficamente los resultados; ya que para poder visualizar correctamente la gota de agua, debe contarse con un equipo de buena resolución y un medio contrastante al color de la base compactada.

#### **5.1.6. pH**

El pH se determinó siguiendo la técnica especificada en la metodología. Los resultados obtenidos se compararon con los datos teóricos que remiten las monografías tanto del alginato de sodio como del clotrimazol, dichos resultados se presentan a continuación, en la Tabla N° 10:

**Tabla N° 10.** Comparación de los pH de materias primas y producto terminado.

COMPONENTE	ALGINATO DE SODIO		CLOTRIMAZOL		PRODUCTO TERMINADO
	Teórico	Práctico	Teórico	Práctico	
pH	4.5 – 10	6.22	> 4.5	6.34	6.47

El pH de las materias primas, hace posible que el pH del producto terminado sea adecuado para estar en contacto con los tejidos cutáneos, por lo que se hizo innecesario utilizar un regulador del pH.

La certificación de los resultados de los valores de pH obtenidos para cada una de las muestras no se presentan en este trabajo debido a que el laboratorio externo al que se acudió para la realización de esta prueba no se responsabilizo debido a la poca cantidad de muestra con el que se contaba por lo que para darle cumplimiento a los objetivos no quedo otra alternativa más que acudir a un proceso no certificado.

## **5.2. PREFORMULACION Y FASES DE UN POLVO MEDICADO A PARTIR DE UNA MATRIZ HIDROFILICA ANIONICA QUE CONTENGA UN FARMACO UNIFORMEMENTE DISPERSO.**

Para establecer la pre-formulación final (Tabla N° 13), se realizaron dos ensayos previos en los que las dos dispersiones iniciales se trabajaron a una concentración del 15% de alginato de sodio y 2% de clotrimazol, según pesos detallados en la Tabla N° 11.

**Tabla N° 11.** Pre-formulación de un polvo medicado a partir de una matriz hidrofílica aniónica que contenga un fármaco uniformemente disperso. (Ensayos previos)

PRE-FORMULA	PESO	
COMPONENTES	ENSAYO 1	ENSAYO 2
Alginato de Sodio	49.0 g	6.86 g
Clotrimazol	1.0 g	0.14 g

Los resultados obtenidos de estos ensayos previos, para cada una de las fases de la técnica de incorporación se presentan en la Tabla N° 12.

**Tabla N° 12.** Fases de la técnica de incorporación. (Ensayos previos)

FASES	ENSAYO 1		ENSAYO 2	
	PESO	TIEMPO	PESO	TIEMPO
Hidratación	374.9 g	15 min	53.2 g	15 min
Deshidratación	52.0 g	960 min	7.6 g	48 min
Obtención del polvo	51.4 g	480 min	6.2 g	15 min

Aunque ambos ensayos están trabajados a los mismos porcentajes de alginato de sodio y clotrimazol, la diferencia radica en la cantidad de producto final que se proyectó producir.

Uno de los puntos clave dentro de la técnica para poder producir la matriz micronizada es la fase de deshidratación en la secadora de bandeja, ya que en el Ensayo 1, se obtuvo una película extremadamente gruesa, lo que imposibilitó realizar el proceso de disminución del tamaño de partícula; debido a este resultado se optó por trabajar el Ensayo 2 a una

menor escala, esto permitió obtener al final de la fase de deshidratación en la secadora de bandeja, una película más fina y delgada, características que posibilitaron y facilitaron el proceso de disminución del tamaño de partícula.

Tomando como base los resultados del Ensayo 2, se optó por repetir el proceso, con las mismas características y condiciones, tomando éste como el ensayo final al cual se le realizaron las determinaciones de control de calidad.

La pre-fórmula utilizada se detalla en la Tabla N° 13.

**Tabla N° 13.** Pre-formulación de un polvo medicado a partir de una matriz hidrofílica aniónica que contenga un fármaco uniformemente disperso.

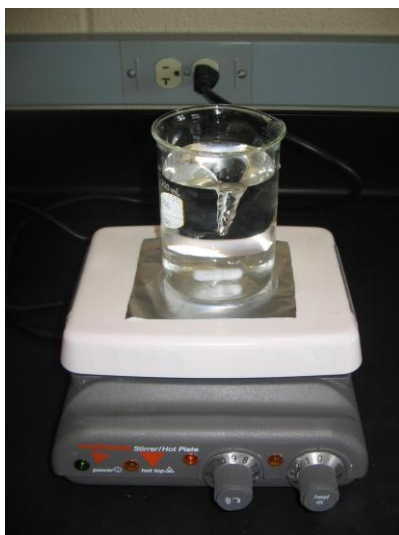
PRE-FORMULA	
COMPONENTES	PESO
Alginato de Sodio	6.86 g
Clotrimazol	0.14 g

La Tabla N° 14 presenta los resultados obtenidos en cada una de las fases de la técnica de incorporación.

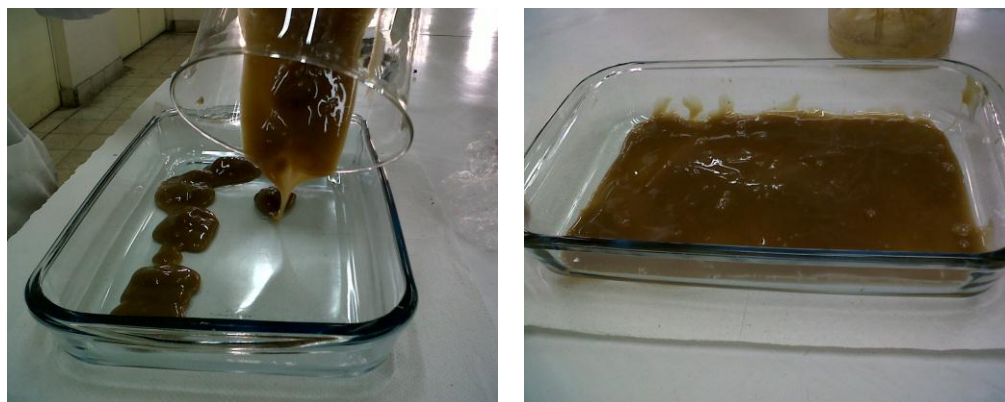
**Tabla N° 14.** Fases de la técnica de incorporación.

FASES	PESO	TIEMPO
Hidratación	51 g	15 min
Deshidratación	5.4 g	480 min
Obtención de la matriz micronizada	5 g	15 min

Por las propiedades de los componentes el proceso de hidratación (Ver Figura N° 15) fue fácil y rápido obteniéndose un mucílago bastante viscoso (Ver Figura N° 16), lo que dificultó la deshidratación del mismo.



**Figura N° 15.** Sistema de hot plate con stirring, utilizado para evitar la sedimentación del clotrimazol.



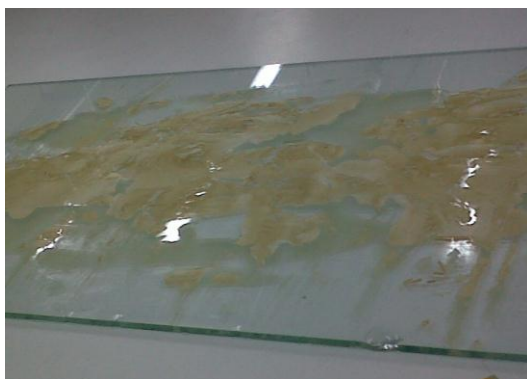
(A)

(B)

**Figura N° 16.** Mucílago obtenido al final del proceso de evaporación (A); Mucílago esparcido sobre bandeja para ser colocado en estufa durante el proceso de secado (B).

El proceso de deshidratación se hizo en dos etapas, tomando 5 horas para la evaporación del agua y 3 horas para el secado en la secadora de bandeja.

Al final del proceso de secado se obtuvo una película fina y delgada por lo que la disminución del tamaño de partícula se hizo con un molino de cuchillas. (Ver Figura N° 17).



(A)



(B)



(C)



(D)

**Figura N° 17.** (A) Matriz obtenida al finalizar el proceso de secado.  
(B), (C) Tratamiento de la película obtenida en molino de Cuchillas.  
(D) Matriz micronizada obtenida al final del proceso de disminución del tamaño de partícula.

Uno de los factores limitantes en el proceso fue la poca cantidad de alginato de sodio con que se contó.

Por tal razón, la cantidad utilizada de alginato de sodio para la elaboración de la matriz hidrofílica, se adecuó al porcentaje necesario para obtener una viscosidad tal que permitió una correcta dispersión del activo.

Este porcentaje al que se trabajó el alginato de sodio para obtener dicha viscosidad, se estableció por prueba y error luego de realizar dos ensayos.

(Ver Tabla N° 12)

### 5.3. CONTROL DE CALIDAD FISICO-QUIMICO Y CUANTIFICACION DE CLOTRIMAZOL EN LA MATRIZ MICRONIZADA.

La cuantificación del principio activo se realizó por medio de un método titrimétrico, el ensayo estuvo a cargo de un laboratorio de control de calidad externo. En la Tabla N° 15 se presentan los resultados experimentales que dicho laboratorio proporcionó.

**Tabla N° 15.** Resultados experimentales de la cuantificación de clotrimazol.

DETERMINACION	Normalidad real	Factor de corrección	Volumen gastado (mL)	
			Blanco	Muestra
Valoración con Lauril Sulfato de Sodio 0.02N	0.0198	0.99	2.62	2.89

Los resultados de la Tabla N° 15 se utilizaron para calcular la cantidad en gramos de clotrimazol, en la porción de muestra; dicho cálculo se realizó de la siguiente manera:

**Cálculo de cuantificación de clotrimazol por método titrimétrico y % sobre lo rotulado.**

La cantidad en g, de clotrimazol en la porción de polvo pesada inicialmente, se calcula con la fórmula **(344.84) (N) (FC) ( V<sub>u</sub> - V<sub>b</sub> )**, en donde:

**344.84** = Peso equivalente de clotrimazol

**N** = Normalidad de la solución de laurilsulfato de sodio

**FC** = Factor de corrección de la normalidad de la solución de laurilsulfato de sodio

**V<sub>u</sub>** = Volumen en mL del titulante consumido por la muestra

**V<sub>b</sub>** = Volumen en mL de la titulación blanco.

$$(344.84) (N) (FC) (V_u - V_b)$$

$$(344.84) (0.02N) (0.99) (2.89 \text{ mL} - 2.62 \text{ mL})$$

$$1.84 \text{ g}$$

**% sobre lo rotulado**

$$100 \text{ g de mx} \quad \text{—————} \quad 2 \text{ g de clotrimazol}$$

$$X \quad \text{—————} \quad 1.84 \text{ g de clotrimazol}$$

$$X = 92$$

Los resultados obtenidos, se presentan en la Tabla N° 16.

**Tabla N° 16.** Resultados de ensayos de control de calidad.

DETERMINACION	ESPECIFICACIONES	RESULTADO
<b>Contenido de Clotrimazol por 100 g</b>	2 %	1.84 g
<b>% Sobre lo Rotulado</b>	90 – 110 %	92.0 %

Comparando el resultado obtenido con la declaración de potencia dada por la USP 21 para Clotrimazol Tabletas Vaginales se observa que el método de incorporación utilizado fue exitoso, ya que no solo se logró incorporar el clotrimazol en la matriz hidrofílica a base de alginato de sodio, sino que se incorporó en un porcentaje que cumple con las especificaciones de la USP.

Los resultados obtenidos en esta determinación, están certificados por un laboratorio externo de control de calidad, considerando este aspecto como una ventaja en la veracidad de los resultados y tomando en cuenta las características del método elegido y la poca cantidad de matriz micronizada obtenida, se optó por realizar solo una valoración. (Ver Anexo N° 19)

## VI. CONCLUSIONES

- 6.1. Los resultados obtenidos durante la investigación reflejan que no se cuenta con información bibliográfica, tanto teórica como práctica, relacionada con las matrices hidrofílicas.
- 6.2. La importancia de este trabajo a nivel académico e investigativo radica en la recopilación de diversas técnicas, las cuales fueron rediseñadas en una forma sencilla, que se ajusta a las condiciones existentes en los laboratorios a nivel didáctico.
- 6.3. Las materias primas, tanto de origen químico como vegetal, presentaron un pequeño tamaño de partícula, que los cataloga como polvos muy finos; esta característica no es determinante del comportamiento final y las características que se esperan para la matriz micronizada, ya que en la práctica se obtuvo una matriz muy gruesa; esta característica puede resultar perjudicial al momento de dosificar la matriz micronizada, ya que puede derivar en una menor capacidad de adhesión a la mucosa epitelial tratada.
- 6.4. El cálculo del volumen aparente, determinó el comportamiento tanto del alginato de sodio como de la matriz micronizada frente a los demás ensayos, ya que en las matrices hidrofílicas la capacidad de absorción de

agua es clave para que se de una exitosa formación de la barrera gelificada que sirve como medio para la difusión del principio activo.

- 6.5. A partir de los resultados del grado de hinchamiento, se comprueba que el alginato de sodio tiene una gran capacidad para absorber agua, experimentando un rápido tiempo de hinchamiento, que se comprueba por el aumento de peso sufrido por los comprimidos a través del tiempo, hasta llegar a un punto de equilibrio; punto en el cual el agua absorbida por la matriz ha formado una estructura gelificada con diversos canales que ayudan a facilitar la difusión del principio activo. Dicha característica de hinchamiento reafirma su gran capacidad gelificante y sus excelentes propiedades para ser usado como matriz hidrofílica.
- 6.6. Los resultados obtenidos en la determinación del ángulo de reposo comprueban la facilidad de flujo que presenta el alginato de sodio, esto nos hace inferir que las fuerzas interparticulares del alginato de sodio son bajas cuando no hay humedad excesiva, ya que presentó una tendencia a formar conos con vértices menos pronunciados y con bases significativamente expandidas, comportándose como un polvo con fácil flujo; dado que el alginato de sodio se encuentra en mayor proporción en el producto final, teóricamente se deduce que el producto final presentará un flujo fácil, lo cual se confirmó con los resultados experimentales.

- 6.7. Tanto el clotrimazol como el alginato de sodio son polvos fácilmente mojables, ya que presentan ángulos de contacto menores de  $90^\circ$ ; ésto indica que las fuerzas adhesivas con la superficie del sólido son muy grandes en relación a las fuerzas cohesivas, característica que influye positivamente en el comportamiento del producto final, ya que le proporciona al preparado una mayor adhesión a la mucosa tratada.
- 6.8. Los resultados experimentales de pH demuestran que el producto final es una formulación estable, ya que garantizan que los ácidos algínicos libres no se precipitarán; esto favorece la formación de la barrera gelificada que facilita la difusión del principio activo, garantizando que el preparado tendrá la viscosidad adecuada para este fin.
- 6.9. El método de incorporación del principio activo en la matriz hidrofílica permite la formación de una dispersión intracelular como extracelular, por lo tanto se forma una matriz hidrofílica tanto internamente (disolución) como externamente (dispersión).
- 6.10. La cuantificación del principio activo en la matriz micronizada sirve como prueba de la efectividad del método de incorporación. En el método titrimétrico se hace uso de soluciones altamente polares y ácidos orgánicos, lo cual es un aspecto que favoreció el proceso de

cuantificación, ya que permitió erradicar el efecto englobante que ejerce el alginato de sodio sobre el clotrimazol, permitiendo así su cuantificación.

- 6.11. En el método titrimétrico se hace uso de una solución blanco, la cual ofrece una ventaja cuando se da el caso de contar con pequeñas cantidades de muestra, ya que se tiene una referencia sobre los resultados que se deben obtener, permitiendo así una optimización de la muestra.
- 6.12. Dentro del proceso de validación, la importancia de realizar un procedimiento de evaluación, calificación y selección de proveedores, garantiza que las características de las materias primas sean constantes y la marcha desarrollada pueda ser ajustada a diferentes cantidades, sin presentar inconvenientes.

## VII. RECOMENDACIONES

- 7.1. Realizar una formulación en la que se varíe el polímero que constituye la matriz hidrofílica, siguiendo la misma técnica para verificar la efectividad de ésta frente a otros polímeros matriciales. Teniendo en cuenta que en la formulación de matrices hidrofílicas deben contemplarse tanto los factores físico químicos como los reológicos; el pH y la temperatura juegan un importante papel, ya que establecen los parámetros de estabilidad del compuesto, en la etapa de producción, así como también en el producto final.
- 7.2. Diseñar un procedimiento estándar de operación para la preformulación y obtención de una matriz micronizada en donde se tengan estandarizadas las cantidades mínimas a trabajar; tomando en cuenta que al producir una mayor cantidad (que la trabajada en este proyecto), la disminución del tamaño de partícula será más exitosa, ya que habrá más contacto con las cuchillas del molino. De esta manera se puede obtener un producto con características físicas adecuadas para una correcta y exitosa dosificación.
- 7.3. Tomar como base el procedimiento estándar de operación para la preformulación y obtención de una matriz micronizada sugerido, para desarrollar una validación del procedimiento, que permita poder planificar

cronometradamente el proceso y consecuentemente generar una optimización del tiempo de producción.

- 7.4. Realizar ensayos previos de solubilidad para elegir un solvente adecuado en el que la muestra se pueda tratar sin que el alginato de sodio presente problemas de hinchamiento, y ser minuciosos al momento de trabajar la solución blanco, ya que de ésta dependerá una correcta visualización del punto final de la valoración y por ende una mayor exactitud de los resultados de la cuantificación.
- 7.5. Tomar en cuenta que toda la metodología planteada en este trabajo ha sido diseñada de la forma más sencilla posible, rediseñando las técnicas para que puedan ajustarse a las condiciones existentes en el laboratorio a nivel pedagógico. Ésto abre la posibilidad de tomar algunos elementos e incorporarlos en cátedras como Tecnología Farmacéutica y Química Industrial y Aprovechamiento de Recursos Naturales para la parte práctica y/o teórica.
- 7.6. Verificar con un microscopio electrónico de barrido, la presencia del principio activo disperso (suspendido) dentro de la matriz hidrofílica, de esta manera se puede determinar con mayor eficacia para que tipo de formas farmacéuticas se recomienda este tipo de productos.

- 7.7. Continuar con el desarrollo de otra etapa de esta investigación, para mejorar la formulación adicionando otras materias primas que ayuden a optimizar la acción antifúngica, como por ejemplo: excipientes con propiedades adherentes y absorbentes que ayuden a formular un polvo aspersionario diseñado para tratar la mucosa epitelial; profundizando en el aspecto clínico del producto final para evaluar la eficiencia farmacológica del mismo y de esta manera comprobar el beneficio que ofrece el alginato de sodio como medio de difusión de principios activos.

## BIBLIOGRAFIA

1. Abarca Estrada, GE y otros. 2004. Recopilación de pruebas físicas no oficiales para el control de calidad de medicamentos. Trabajo de Graduación Licenciado en Química y Farmacia. San Salvador, E.S. Universidad de El Salvador. 207 p.
2. Alegría Medina, GG. y otros. 2007. Recopilación de monografías de excipientes y vehículos utilizados en la fabricación de medicamentos y cosméticos en la práctica de Tecnología Farmacéutica. Trabajo de Graduación Licenciado en Química y Farmacia. San Salvador, E.S. Universidad de El Salvador. 373 p.
3. Aulton, M. 2004. Farmacia: La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas. 2 ed. España. Ed. Elsevier. 681 p.
4. Celine, V. y otros. 2006. Evaluation of Sodium Alginate as Drug Release Modifier in Matrix Tablets. International Journal of Pharmaceutics. 309 (1-2): 25-37.
5. Colombo, B. 1976. Control of physical properties in pharmaceutical forms. 1 ed. Italia. Ed. Medico-Farmacéutica. p. 53.
6. Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Industrial y Galénica y 3<sup>as</sup> Jornadas TF. (6, 2000, Alcalá de Henares, Madrid, ES) 2000. Estudio del hinchamiento de la hidroxipropilmetilcelulosa en función de la polaridad del disolvente. Alcalá de Henares, Madrid, ES. Universidad de Alcalá. 172 p.

7. Costa, E. 2005. Características y propiedades de los sistemas matriciales. Santiago, CL. Universidad de Chile. (entrevista)
8. Hellman, J. 1982. Farmacotecnia Teórica y Práctica. 3 ed. México. Ed. Continental S.A de C.V. Tomo IV. p. 1173 .
9. Lieberman, H. 1990. Pharmaceutical Dosage Forms. 2 ed. New York, EEUU. Ed. Marcel Dekker, Inc. v.2, p. 159.
10. Pietsch, W. 2005. Agglomeration in Industry Occurrence and Applications. Mörlenbach, AL. Ed. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. V.1, p. 44-45.
11. Pinzón, N. y otros. 2002. Modelamiento del hinchamiento y difusión de solutos en hidrogeles. Revista Iberoamericana de Polímeros. 3(2): 38-54.
12. Plaja, J. 2003. Analgesia por medios físicos. Madrid, ES. Ed. McGraw-Hill Interamericana Editores, S.A de C.V. 558 p.
13. Reynolds, S. y otros. 1996. Principios de Anatomía y Fisiología. 7 ed. España. Ed. Mosby/Doyma Libros. 1480 p.
14. Sáez, V. y otros. 2003. Liberación Controlada de Fármacos, Hidrogeles. Revista Iberoamericana de Polímeros. 4 (1): 73-78.
15. Soto Guzmán, ME. 2007. Evaluación del mecanismo de liberación de diclofenaco sódico desde una matriz hidrofílica a base de alginato de sodio. Trabajo de Graduación Químico Farmacéutico. Valdivia, CL. Universidad Austral de Chile. 95 p.

16. The United States Pharmacopeial Convention Inc. 2002. The United States Pharmacopeia. 21 ed. Estados Unidos. Twinbrook. 12601 Park Way Rockville, MD 20852. 2675 p.
17. Universidad de El Salvador, 2009. Procedimiento de Operación Estándar TF-12-16 PME 012, del Laboratorio de Tecnología Farmacéutica, Universidad de El Salvador, San Salvador, El Salvador.
18. Universidad de El Salvador. 2009. Procedimiento de Operación Estándar TF-12-16 PME 016, del Laboratorio de Tecnología Farmacéutica, Universidad de El Salvador, San Salvador, El Salvador.
19. Universidad de El Salvador. 2009. Procedimiento de Operación Estándar TF-12-16 PME 018, del Laboratorio de Tecnología Farmacéutica, Universidad de El Salvador, San Salvador, El Salvador.
20. Viscasillas, A. 2008. Aportación al diseño de un nuevo excipiente tipo "Coprocesed Product" para compresión directa. Trabajo de graduación Dr. Barcelona, ES. Universidad de Barcelona. 222 p.
21. <http://medlineplus.gov/spanish/>. Biblioteca Nacional de Medicina de Estado Unidos. 2008. MedlinePlus (en línea). Estados Unidos. Departamento de Salud y Servicios Humanos de Estados Unidos. Consultado 8 may 2009.
22. <http://www.clinicasalud2001.com>. Clínica Salud 200. Breve Diccionario Médico (en línea). Madrid, ES. Fundación Health On the Net y El Col-legi de Metges de Barcelona. Consultado 8 may 2009.

23. CMPMedica. 2009. Vademécum Internacional (en línea). Madrid, ES. CMP Medicom Editorial S.A. Consultado 15 mar 2009. Disponible en: <http://www.vademecum.es>
24. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. 2000. Pie de atleta (tiña de los pies) (en línea). España. Organización Farmacéutica Colegial. Consultado 7 mar. 2009. Disponible en: <http://www.portalfarma.com>
25. DoctorFungus Org. 2007. *Epidermophyton spp.* (en línea). Estados Unidos. DoctorFungus Org. (doctorfungus.org). Consultado 8 may 2009. Disponible en: <http://www.doctorfungus.org>
26. Krol, A. Clinical Histories: Tinea Capitis caused by *Trichophyton mentagrophytes*. (en línea). Alberta, CA. Canadian National Centre for Mycology. Consultado 8 may 2009. Disponible en: <http://www.provlab.ab.ca>
27. Portal de Medicina Estética-Revista de Medicina Estética y Especialidades Afines. 2003. Diccionario Técnico (revista médica en línea). España. Medicina Estética (med-estetica.com). Consultado 8 may 2009. Disponible en: <http://www.med-estetica.com>
28. Real Academia Española. 2009. Diccionario de la lengua española (en línea). Madrid, ES. Real Academia Española. Consultado 8 may 2009. Disponible en: <http://www.rae.es>

29. Rojas, J. y otros. 2004. Tamizaje (en línea). Antioquía, CO. Universidad de Antioquía, Facultad de Química Farmacéutica. Consultado 20 ene. 2009. Disponible en: <http://docencia.udea.edu.co>
30. Rowe, R. y otros. 2006. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Versión electrónica. Londres, GB. Pharmaceutical Press.
31. Sepúlveda, E. y otros. 2004. Tensión Superficial (en línea). Florida, EE.UU. Center for Instructional Technology and Training, University of Florida. Consultado 22 feb. 2009. Disponible en: <http://citt.ufl.edu>
32. <http://perso.wanadoo.es/ciclolaboratorio/imagenes/tamizado.pdf>.

## GLOSARIO

- **Absorción:** atracción sobre un fluido con el que un sólido está en contacto, de modo que las moléculas del fluido penetren en el sólido. (28)
- **Adsorción:** atraer y retener en la superficie de un cuerpo moléculas o iones de otro cuerpo. (28)
- **Apelmazar:** Hacer que una cosa esté menos esponjosa de lo requerido.(28).
- **Atópica:** que no está ligada a un lugar preciso. (28)
- **Biopolímero:** polímero que interviene en los procesos biológicos; p. ej., las proteínas y los ácidos nucleicos. (28)
- **Capilaridad:** fenómeno por el cual la superficie de un líquido en contacto con un sólido se eleva o deprime según aquel moje o no a este. (28)
- **Catabolización enzimática:** proceso metabólico de degradación de sustancias para obtener otras más simples. (28)
- **Células T:** las células T son un tipo de glóbulos blancos (linfocitos) y forman parte del sistema inmunitario. Estas células ayudan al cuerpo a combatir enfermedades o sustancias dañinas. (22)
- **Cernido :** producto que atraviesa el tamiz. (32)

- **Cohesión:** acción y efecto de reunirse o adherirse las cosas entre sí o la materia de que están formadas. (28)
- **Coloide:** dispersión de partículas o macromoléculas en un medio continuo.(28)
- **Dermatomicosis:** enfermedad de la piel causada por hongos. (22)
- **Desorción:** emisión de un fluido previamente absorbido por un material. (28)
- **Eleidina:** sustancia oleosa, semejante a la queratina, que se encuentra en las células del estrato lúcido de la epidermis y que se solidifica al ponerse en contacto con el aire. Queratohialina. (27)
- **Eritrasma:** es una infección bacteriana prolongada que generalmente aparece en el área entre la piel superpuesta (pliegues cutáneos). (21)
- **Etiología:** estudio de las causas de las enfermedades. (28)
- **Exacerbación:** relativo a exacerbar, agravar o avivar una enfermedad, una pasión, una molestia, etc. (28)
- **Folículo piloso:** Minúscula cavidad situada en la capa más profunda de la piel (dermis) que rodea la raíz del pelo y a la que da origen. (28)
- **Hidrófilo:** dicho de una materia: Que absorbe el agua con gran facilidad. (28)
- **Hiperhidrosis:** sudoración excesiva, general o localizada. (27)

- **Imbibición:** dicho de un cuerpo sólido: Absorber a otro líquido. Empapar, llenar de un líquido algo poroso o esponjoso. Dicho de una cosa inmaterial: Incorporar, incluir dentro de sí a otra. (28)
- **Micronizar:** es un proceso físico, realizado mediante un equipo que reduce el tamaño de las partículas de una sustancia sólida. (32)
- **Mitosis:** división de la célula en la que, previa duplicación del material genético, cada célula hija recibe una dotación completa de cromosomas. (28)
- **Monosacárido:** polialcohol con un grupo adicional aldehídico o cetónico. Puede constar de tres, cuatro, cinco, seis o siete átomos de carbono. Existen monosacáridos libres, p. ej., la glucosa, o como unidades constituyentes de oligosacáridos y polisacáridos, p. ej., la celulosa. (28)
- **Mucosa:** en anatomía la membrana mucosa se refiere a una formación que tapiza en los animales cavidades del cuerpo comunicadas con el exterior y está provista de numerosas glándulas unicelulares que segregan moco. (28)
- **Orogenital:** contacto boca-genital. (21)
- **Pitiriasis versicolor:** infección micótica de la piel de carácter prolongado (crónica). (21)

- **Polímero:** compuesto químico, natural o sintético, formado por polimerización y que consiste esencialmente en unidades estructurales repetidas. (28)
- **Prurito:** cosquilleo o la irritación en la piel que despierta la necesidad de rascarse esa área. Es un síntoma de muchas afecciones. Las causas más comunes son: reacciones alérgicas, eccema, piel reseca, picaduras de insectos, sustancias químicas irritantes, parásitos, tales como los oxiuros, la sarna y los piojos, embarazo, zarpullido, reacciones a medicinas. (22)
- **Pulpejo:** parte carnosa y mollar de un miembro pequeño del cuerpo humano, y, más comúnmente, parte de la palma de la mano, de la que sale el dedo pulgar. (28)
- **Purulento:** que contiene o produce pus. (22)
- **Rechazo:** producto que queda sobre el tamiz. (32)
- **Recidivante:** relativo a recidivista, persona que repite los actos delictivos después de recibir tratamiento. (22)
- **Saprófito:** microorganismo que vive a expensas de materias orgánicas en descomposición/ parásito que no causa enfermedad. (22)
- **Tamiz:** cedazo muy tupido. (28)

## **ANEXOS**

ANEXO N° 1.



Figura N° 18. Granuloma fúngico causado por *Tricophyton rubrum*.<sup>(21)</sup>

ANEXO N° 2.



(a)



(b)

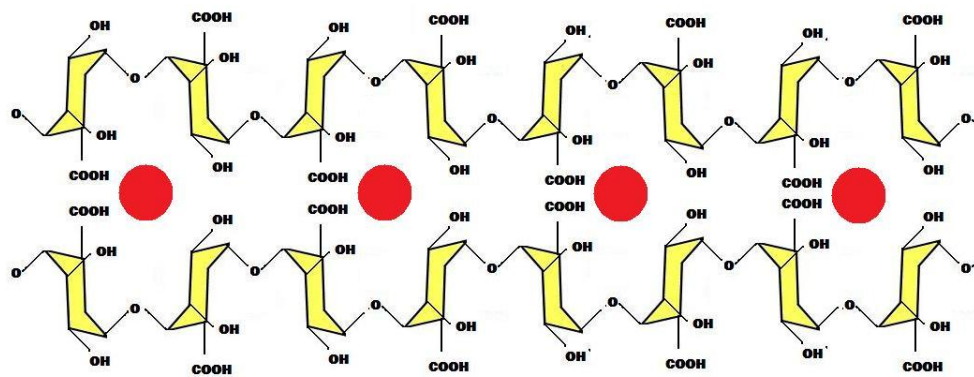
Figura N° 19. *Tinea capitis* (a), Lesiones en cuello (b), causadas por *Trichophyton mentagrophytes* <sup>(26)</sup>

ANEXO N° 3.



Figura N° 20. Onicomycosis causada por *Epidermophyton floccosum* (25)

#### ANEXO N° 4.



**Figura N° 21.** Modelo “caja de huevos” que explica la interacción de las cadenas de alginato con el ión calcio. (15)

## **ANEXO N° 5.**

**Cristalería, equipo y reactivos utilizados en la metodología.**

## **Cristalería, equipo y reactivos utilizados en la metodología.**

### **Cristalería, equipo y reactivos a utilizar en el Laboratorio de Tecnología Farmacéutica.**

#### **Cristalería**

- 1 Vaso de precipitado de 100 mL
- 1 Vaso de precipitado de 30 mL
- 1 Vaso de precipitado de 2000 mL
- 1 Probeta de 10 mL
- 2 Probetas de 100 mL
- 1 Vidrio de reloj
- 1 Embudo de vidrio
- 1 Micropipeta

#### **Equipo**

- 2 Tamices
- 1 Termómetro
- 1 Baño maría

### **Continuación Equipo utilizado en el Laboratorio de Tecnología Farmacéutica.**

- 1 Tableteadora
- 1 Soporte de hierro
- 1 Pinza de sostén
- 1 pinza de extensión
- 1 Espátula metálica
- 1 Estufa
- 1 Hot Plate con agitador magnético
- 1 Magneto

### **Reactivos**

- Alginato de sodio
- Clotrimazol
- Agua desmineralizada
- Cloruro de benzalconio
- Texapón N70

### **Otros**

- Papel glassine

- Regla de 30 cm graduada hasta milimetro
- Transportador
- Nivel

**Cristalería, equipo y reactivos a utilizar en el Laboratorio de Control de Calidad de Productos Farmacéuticos, Humanos y Veterinarios.**

**Cristalería**

- 2 Vasos de precipitado de 30 mL
- 1 Probeta de 25 mL
- 1 Vidrio de reloj
- 1 Vaso de precipitado de 30 mL
- 4 Vaso de precipitado de 50 mL
- 1 Vaso de precipitado de 100 mL
- 5 Erlenmeyer con tapon de vidrio de 250 mL
- 1 Probeta de 10 mL

**Continuación Cristalería utilizada en el Laboratorio de Control de Calidad de Productos Farmacéuticos, Humanos y Veterinarios.**

- 3 Probeta de 25 mL

- 1 Probeta de 50 mL
- 1 balón volumétrico de 100 mL
- 1 balón volumétrico de 50 mL
- 1 bureta de 10 mL
- 1 Agitador de vidrio

### **Equipo**

- pHmetro
- Termómetro
- Hot plate con agitador magnético
- Balanza analítica
- Baño de hielo

### **Reactivos**

- Soluciones buffer
- Agua libre de CO<sub>2</sub>
- Alginato de sodio
- Laurilsulfato de Sodio

**Continuación Reactivos utilizados en el Laboratorio de Control de Calidad de Productos Farmacéuticos, Humanos y Veterinarios.**

- Clotrimazol materia prima
- Agua desmineralizada
- Acido sulfúrico 2N
- Cloroformo
- Amarillo de metilo TS

**ANEXO N° 6.**  
**Métodos Directos de Tamizaje** <sup>(29)</sup>

- 1. Método de retención por Tamices:** Es uno de los métodos más sencillos para medir el tamaño y distribución de partículas. Consiste en hacer pasar 100g (si el diámetro promedio de partícula está entre 500-1000  $\mu\text{m}$ ) del material a través de una serie de tamices circulares de cerca de 20 cm de diámetro y 7 cm de altura; cada uno de diferente tamaño de poro organizado desde el más grande hasta el más pequeño de manera que uno encaje en el otro herméticamente para minimizar la pérdida de polvo. Se debe tener en cuenta que los tamices deben quedar alineados en el mismo plano vertical. Los tamices se someten a vibración constante durante 10 minutos de manera que el material pase por todos los tamices y que al final de la prueba el material quede disperso en diversas fracciones entre los tamices y que ***no más del 5% del material quede retenido en el más grueso y no más del 5% pase por el más pequeño.*** En general los rangos de tamaños de los tamices utilizados oscilan entre No. 20 hasta 150. Sin embargo para la prueba se pueden utilizar tamices que se pasen de este rango siempre y cuando la progresión de incremento de tamaños sea proporcional.

## **ANEXO N° 7.**

### **Limpieza y sanitización de área de trabajo y equipo.**

#### **AREA DE TRABAJO**

1. Rociar una solución de Texapón N70 1:1 (5 mL de agua + 5 mL de Texapón N70) en toda la superficie del área de trabajo y con ayuda de una esponja homogenizar.
2. Retirar el exceso de Texapón N70 con papel toalla.
3. Sanitizar la superficie de trabajo con una solución de cloruro de benzalconio al 2% y dejar actuar durante 20 minutos.
4. Secar el excedente de cloruro de benzalconio con papel toalla.

#### **EQUIPO**

1. Humedecer un trozo de algodón con alcohol isopropílico 70%.
2. Frotar con el algodón, cada una de las partes del equipo a utilizar.
3. Colocar las piezas en un área limpia y sanitizada y esperar que el exceso de alcohol se evapore.

**ANEXO N° 8.**

**Procedimiento de Operación de Tableteadora Manual Excéntrica o**

**Monopunzón, Marca Erweka Tipo: EKO N° 1176.<sup>(19)</sup>**

**Procedimiento de Operación de Tableteadora Manual Excéntrica o Monopunzón, Marca Erweka Tipo: EKO N° 1176.<sup>(19)</sup>**

- 1- Verificar que el punzón a utilizar sea el correcto (De acuerdo a formula de comprimidos a realizar). (Ver Anexo N° 9)
- 2- Comprobar que el equipo se encuentre limpio. (Ver Anexo N° 7)
- 3- Cargar la tolva de la tableteadora con el granulado.
- 4- Colocar bolsa de capacidad adecuada en la rendija de salida; para recibir tabletas.
- 5- Girar la manivela en el lado derecho de la maquina, observando el sentido que indica la flecha negra ubicada sobre esta pieza. (En sentido horario o derecha).
- 6- Realizar pruebas de peso y dureza a las tabletas, regular peso de acuerdo a lo estipulado para la tableta, aflojando manecilla de seguridad color negro (Ubicada en la base izquierda del equipo); girando en sentido antihorario (izquierda) y luego modificar el peso de la tableta girando el tornillo regulador de peso de la siguiente manera: para aumentar el peso, girar el tornillo en sentido horario (+) y para disminuir peso girar el tornillo en sentido antihorario (-). Mientras no se regule el peso; no se puede llevar a cabo el numeral 7. (Ver Anexo N° 10, Anexo N° 11)
- 7- Ajustar manecilla de seguridad girándola en sentido horario (Derecha) hasta que quede fija al equipo.

- 8- Regular dureza de acuerdo a lo estipulado para la tableta, aflojando el tornillo inferior de seguridad en sentido antihorario (Izquierda) (Ubicado en el frente superior del equipo); luego girar el tornillo superior para ajustar dureza de la siguiente manera: para aumentar dureza girar en sentido horario (+) y para disminuir dureza girar en sentido antihorario (-).
- 9- Ajustar tornillo de seguridad girándolo en sentido horario (derecha) hasta fijarlo al equipo. Realizar ensayos hasta obtener la dureza establecida. (Ver Anexo N° 10)
- 10- Cerrar rejilla protectora del área del punzón antes de seguir producción.
- 11- Tabletear el número de comprimidos de acuerdo al lote programado o hasta que ya no haya mezcla en la tolva para tabletear, girando la manecilla de acuerdo al numeral 5.
- 12- Llevar a cabo controles en proceso.
- 13- Realizar limpieza del equipo.

## ANEXO N° 9.

### Punzón utilizado según peso del comprimido.<sup>(16)</sup>

**Tabla N° 17.** Relación del peso del comprimido con el diámetro del punzón.

Diámetro del punzón	Peso comprimido (g)
16	0.900 – 1.000
14 – 15	0.700 – 0.900
12 – 13	0.400 – 0.700
10 – 11	0.200 – 0.400
8 – 9	0.120 – 0.200
6 – 7	0.060 – 0.120
5	< 0.060

**Tabla N° 18.** Punzones de existencia en el laboratorio de Tecnología Farmacéutica.

Peso del comprimido (g)	Diámetro del punzón (mm)
0.06 – 0.10	6
0.15 – 0.20	9
0.40 – 0.55	12

**Punzón utilizado en la práctica.** En la práctica se utilizó el punzón número 12, por ser el punzón con el que el Laboratorio de Tecnología Farmacéutica cuenta para la Tableteadora Manual Excéntrica o Monopunzón, Marca Erweka Tipo: EKO N° 1176.

## ANEXO N° 10.

### Variación de peso y relación entre peso y dureza de comprimidos.

**Tabla N° 19.** Relación entre el peso del comprimido y su dureza.<sup>(16)</sup>

Peso en gramos	Dureza en Kg
< 0.015	0.4
0.015 – 0.075	0.8
0.075 – 0.150	1.4
0.150 – 0.300	3.0
0.300 – 0.450	4.5
> 0.450	6.0

**Tabla N° 20.** Variación de peso de las tabletas según USP.<sup>(16)</sup>

Peso del comprimido (g)	Variación de peso (%)
< 0.003	± 15
0.003 – 0.130	± 10
0.130 – 0.324	± 7.5
> 0.324	± 5

### Cálculo del intervalo de variación de peso de los comprimidos.

300 mg ± 7.5 %

300 mg ----- 100 %

X mg ----- 7.5 %

X = 22.5 mg

300 mg ± 22.5 mg

**( 277.5 - 322.5 ) mg**

LS: 322.5 mg    LI: 277.5 mg

**ANEXO N° 11.**

**Procedimiento de Operación para el manejo del  
Durómetro Nova Etica, modelo 298. <sup>(18)</sup>**

**Procedimiento de Operación para el manejo del Durómetro Nova Etica, modelo 298.** <sup>(18)</sup>

1. Asegurarse que el instrumento esté limpio y que no haya residuo de polvo o partícula de tableta. (Ver Anexo N° 7)
2. Girar el tornillo de presión en sentido antihorario (izquierda) hasta que el indicador de presión se encuentre en cero.
3. Aflojar la manecilla superior en sentido antihorario (izquierda) y levantar el pin de sostén superior.
4. Sostener la tableta por los bordes y colocarla en posición vertical entre el pin superior e inferior.
5. Ajustar la tableta entre los pines, girando la manecilla en sentido horario (derecha) hasta fijarla.
6. Introducir el durómetro en una bolsa plástica para evitar contaminación del área.
7. Girar el tornillo de presión en sentido horario (derecha) hasta que la tableta se quiebre.
8. Anotar lectura en KgF, observando el mecanismo en la escala numerada.
9. Girar el tornillo de presión en sentido antihorario (izquierda) para liberar los restos de la tableta quebrada y estos se depositen en la bolsa plástica.

10. Retirar el durómetro de la bolsa plástica.

11. Limpiar y sanitizar el durómetro hasta eliminar cualquier partícula de polvo en el aparato.

## ANEXO N° 12.

**Tabla N° 21.** Valores de pH de soluciones buffer para estandarización a diferentes temperaturas.<sup>(16)</sup>

Temperatura, °C	Tetraoxálato de Potasio 0.05 <i>m</i>	Biftalato de Potasio 0.05 <i>m</i>	Fosfato Equimolal 0.05 <i>m</i>	Tetraborato de Sodio 0.01 <i>m</i>	Hidróxido de Calcio Saturada a 25°
10	1.67	4.00	6.92	9.33	13.00
15	1.67	4.00	6.90	9.28	12.81
20	1.68	4.00	6.88	9.23	12.63
25	1.68	4.01	6.86	9.18	12.45
30	1.68	4.02	6.85	9.14	12.29
35	1.69	4.02	6.84	9.10	12.13
40	1.69	4.04	6.84	9.07	11.98
45	1.70	4.05	6.83	9.04	11.84
50	1.71	4.06	6.83	9.01	11.71
55	1.72	4.08	6.83	8.99	11.57
60	1.72	4.09	6.84	8.96	11.45

### **ANEXO N° 13.**

#### **Preparación de agua libre de CO<sub>2</sub> y solución 1 en 20 para medición de pH.**

(16)

#### **Preparación de agua libre de CO<sub>2</sub>**

1. Medir en probeta de 100 mL, 100 mL de agua desmineralizada y colocarla en un vaso de precipitado con capacidad de 150 mL.
2. Calentar hasta ebullición por 5 minutos o más.
3. Tapar el vaso de precipitado con un vidrio de reloj para proteger el agua de la absorción de dióxido de carbono de la atmósfera.
4. Dejar enfriar.

#### **Preparación de solución 1 en 20 para medición de pH.**

1. Pesar en balanza granataria 1 g de muestra y transferirlo a un vaso de precipitado con capacidad de 30 mL.
2. Medir en probeta de 25 mL, 20 mL de agua libre de CO<sub>2</sub> y transferirlo al vaso de precipitado.
3. Agitar mecánicamente hasta completa disolución.
4. Medir el pH de la solución.

**ANEXO N° 14.**

**Pruebas físico-químicas no oficiales para el control de calidad de  
formas farmacéuticas sólidas. <sup>(1)</sup>**

## **Pruebas físico-químicas no oficiales para el control de calidad de formas farmacéuticas sólidas. <sup>(1)</sup>**

A continuación se presenta un breve resumen para definir cada una de las pruebas físico-químicas a realizarle a las materias primas y producto final.

- **Apariencia:** prueba referida al aspecto exterior de la forma farmacéutica, está orientada hacia la aceptación del producto por el consumidor, esta prueba es frecuentemente realizada por simple observación y comparación con una muestra de referencia.
  
- **Color:** consiste en una diferencia visible de características impartidas a algunas formas farmacéuticas por los siguientes factores:
  - a) Efecto estético: para hacer el producto más aceptable.
  
  - b) Fácil identificación: para distinguir una preparación de otra con diferente principio activo o concentración.
  
  - c) Efecto enmascarante: el color adicionado puede encubrir algunas diferencias leves en el material usado en la preparación o algunas subsecuentes trazas de degradación.

Dicha determinación se hace por comparación visual con una muestra de referencia.

- **Olor:** el olfato es el sentido por el cual las formas farmacéuticas son percibidas cuando son colocadas cerca de la nariz.

Dicha determinación se hace por comparación con una muestra de referencia.

**ANEXO N° 15.**

**Protocolo de operación para el manejo de la estufa 220V marca:**

**JAANDBE CO. LTD. Modelo: CY-HO-2. Ciclo: 60 Hz. Motor: ½ HP.<sub>(17)</sub>**

**Protocolo de operación para el manejo de la estufa 220V marca:**

**JAANDBE CO. LTD. Modelo: CY-HO-2. Ciclo: 60 Hz. Motor: ½ HP<sub>(17)</sub>**

**I. Descripción del tablero de manejo (De derecha a izquierda)**

- A. Interruptor principal de encendido (MAIN POWER SWITCH)
- B. Interruptor de calentamiento (HEATING SWITCH)
- C. Control del tiempo (TIMING CONTROL)
- D. Lámpara indicadora de calor (HEAT INDICATOR LAMP)
- E. Controlador de temperatura (TEMPERATURE CONTROLLER)
- F. Lámpara indicadora de no calentamiento (NON- HEATING INDICATOR LAMP)
- G. Controlador de temperatura (TEMPERATURE CONTROLLER)
- H. Regulador de corriente (CURRENT REGULATOR)
- I. Regulador de voltaje (VOLTAGE REGULATOR)

**II. Procedimiento de operación:**

1. Conectar el equipo al toma corriente de 220 V.
2. Colocar el interruptor principal de encendido (A), hacia arriba.
3. Colocar los controladores de temperatura (E) y (G) a la temperatura que especifica el procedimiento.
4. Colocar el tiempo especificado en el procedimiento girando el control del tiempo (C), en sentido horario.

5. Verificar que el interruptor de calentamiento (B) se encuentre hacia abajo. (ambos)
6. Cerrar rejillas de ventilación, ubicadas al lado izquierdo y derecho del equipo.
7. Girar el interruptor en forma de perilla (Color negro con flecha blanca), ubicado en la parte inferior del control de tiempo (C), en sentido horario.
8. Verificar que la luz de la lámpara indicadora de calor (D), se encienda de color rojo.
9. Verificar que cuando la temperatura se alcanza, la lámpara (D) se apaga, y se enciende la lámpara indicadora de no calentamiento (F) con una luz verde.
10. Abrir la compuerta halándola hacia afuera.
11. Halar la bandeja de acero inoxidable hacia afuera y colocar la muestra sobre la bandeja, extendiéndola homogéneamente para que el secado sea uniforme.
12. Introducir la bandeja empujándola hacia adentro.
13. Cerrar la compuerta.

NOTA: Este ciclo se mantiene mientras dure el proceso de secado durante el tiempo programado en la técnica de producción. La estufa se apaga en forma automática después de que ha finalizado el tiempo especificado de calentamiento programado durante el proceso.

### **III. Procedimiento de apagado del equipo.**

1. Girar el interruptor en forma de perilla (Color negro con flecha blanca), ubicado en la parte inferior del controlador de tiempo (C) en sentido antihorario.
2. Llevar los controladores de temperatura a cero (E) Y (G).
3. Girar en sentido antihorario a cero el interruptor del tiempo.
4. Verificar que el interruptor de calentamiento (B) se encuentre hacia abajo. (ambos)
5. Mover el interruptor (A) hacia abajo.
6. Desconectar el equipo del toma corriente de 220 V.
7. Abrir rejillas de ventilación ubicadas al lado izquierdo y derecho del equipo.
8. Abrir la compuerta halándola hacia afuera.
9. Halar la bandeja de acero inoxidable y retirar el granulado seco.
10. Limpiar la bandeja y extraer cualquier residuo de suciedad remanente de éstas.
11. Introducir la bandeja en su lugar.
12. Cerrar la compuerta.
13. Llevar a cabo la limpieza del equipo.

**ANEXO N° 16**

**Traducción de la declaración de potencia de  
Clotrimazol Tabletas Vaginales. (16)**

**Traducción de la declaración de potencia de Clotrimazol Tabletas Vaginales.** <sup>(16)</sup>

**>> Clotrimazol Tabletas Vaginales contiene no menos de 90.0 por ciento y no más de 110.0 por ciento de la cantidad etiquetada  $C_{22}H_{17}ClN_2$ .**

**Traducción de la cuantificación de clotrimazol por valoración con lauril sulfato de sodio, según Monografía de Clotrimazol Tabletas Vaginales (USP 21).** <sup>(16)</sup>

9. Pesar cuidadosamente en balanza analítica una porción del polvo, equivalente a 100 mg de clotrimazol.
10. Transferir a un Erlenmeyer con tapón de vidrio de 250 mL.
11. Agregar 20 mL de agua y 5 mL de ácido sulfúrico 2 N disolver hasta obtener una suspensión blanca.
12. Agregar 30 mL de cloroformo, colocar el tapón y agitar mecánicamente por 20 minutos.
13. Agregar 1.0 mL de amarillo de metilo TS y agitar vigorosamente.
14. Titular con la solución de laurilsulfato de sodio, agitando constantemente hasta llegar a un punto final naranja dorado.
15. Realizar un blanco hasta un punto final naranja dorado por adición gota a gota de la solución de laurilsulfato de sodio, agitando vigorosamente después de cada adición.
16. Calcular la cantidad en mg, de clotrimazol en la porción de polvo pesada inicialmente, con la fórmula  $(344.84) (N) (FC) (V_u - V_b)$ , en donde:

**344.84** es el peso equivalente de clotrimazol

**N** es la normalidad de la solución de laurilsulfato de sodio

**FC** es el factor de corrección de la normalidad de la solución de laurilsulfato de sodio

**V<sub>u</sub>** es el volumen en mL del titulante consumido por la muestra

**V<sub>b</sub>** es el volumen en mL de la titulación blanco.

**ANEXO N° 17.**

**Cálculo de cantidades reales a utilizar en la cuantificación de  
clotrimazol por método titrimétrico.**

**Cálculo de cantidades reales a utilizar en la cuantificación de clotrimazol por método titrimétrico.**

La USP 21 remite pesar una cantidad equivalente a 100 mg de clotrimazol.

**Gramos de muestra, equivalentes a 100 mg de clotrimazol.**

100 g de Muestra ----- 2 g Clotrimazol

X g de Muestra ----- 0.1 g Clotrimazol

X = 5 g de Muestra

**Miligramos de clotrimazol contenidos en 1 gramo de muestra.**

100 mg Clotrimazol ----- 5 g Mx

X mg Clotrimazol ----- 1 g Mx

X = 20 mg Clotrimazol

**Mililitros de agua para tratar 20 mg de clotrimazol.**

Para 100 mg de clotrimazol se necesitan 20 mL de agua, para 20 mg se necesitan:

20 mL de agua ----- 100 mg

X mL de agua ----- 20 mg

X = 4 mL de agua

**Mililitros de ácido sulfúrico 2N para tratar 20 mg de clotrimazol.**

Para 100 mg de clotrimazol se necesitan 5 mL de ácido sulfúrico 2N, para 20 mg se necesitan:

5 mL de H<sub>2</sub>SO<sub>4(2N)</sub> ----- 100 mg

X mL de H<sub>2</sub>SO<sub>4(2N)</sub> ----- 20 mg

X = 1 mL de H<sub>2</sub>SO<sub>4(2N)</sub>

**Militros de cloroformo para tratar 20 mg de clotrimazol.**

Para 100 mg de clotrimazol se necesitan 30 mL de cloroformo, para 20 mg se necesitan:

$$\begin{array}{rcl} 30 \text{ mL de CHCl}_3 & \text{-----} & 100 \text{ mg} \\ X \text{ mL de CHCl}_3 & \text{-----} & 20 \text{ mg} \\ X = 6 \text{ mL de CHCl}_3 & & \end{array}$$

**Militros de amarillo de metilo para tratar 20 mg de clotrimazol.**

Para 100 mg de clotrimazol se necesitan 1 mL de amarillo de metilo, para 20 mg se necesitan:

$$\begin{array}{rcl} 1 \text{ mL de amarillo de metilo} & \text{-----} & 100 \text{ mg} \\ X \text{ mL de amarillo de metilo} & \text{-----} & 20 \text{ mg} \\ X = 0.2 \text{ mL de amarillo de metilo} & & \end{array}$$

**ANEXO N° 18.**

**Preparación de reactivos para la cuantificación de clotrimazol  
por método titrimétrico.**

**Preparación de reactivos para la cuantificación de clotrimazol por método titrimétrico.**

**Normalidad de la solución de lauril sulfato de sodio.**

$$N = \frac{g}{(P_{\text{Eq}})(V_{(L)})} \quad N = \frac{3 \text{ g}}{(288.38)(0.5 \text{ L})} \quad N = 0.02 \text{ N}$$

**Gramos de lauril sulfato a pesar para preparar 100 mL de titulante.**

3 g de lauril sulfato de sodio ----- 500 mL de agua

X g de lauril sulfato de sodio ----- 100 mL de agua

$$X = 0.6 \text{ g de lauril sulfato de sodio}$$

**Mililitros de ácido sulfúrico para preparar 100 mL de solución de lauril sulfato de sodio**

2 mL H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ----- 500 mL de solución

X mL H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ----- 100 mL de solución

$$X = 0.4 \text{ mL H}_2\text{SO}_4$$

**Cálculo para preparar 50 mL ácido sulfúrico 2 N.**

$$N = \frac{g}{(P_{\text{Eq}})(V_{(L)})} \quad \Rightarrow \quad g = N \cdot P_{\text{Eq}} \cdot V_{(L)} \quad \Rightarrow \quad g = (2\text{N}) \cdot (49) \cdot (0.05 \text{ L})$$

$$g = 4.9 \text{ g}$$

Pureza: 98%

98 g H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>[ ] ----- 100 g H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> sln

4.9 g H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>[ ] ----- X

X = 5 g de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> sln

Densidad : 1.84 g/mL

$$\delta = \frac{m}{V} \Rightarrow V = \frac{m}{\delta} \Rightarrow V = \frac{5 \text{ g}}{1.84 \text{ g/mL}}$$

$$\Rightarrow V = 2.72 \text{ mL H}_2\text{SO}_4[ ]$$

### Preparación de Ácido Sulfúrico 2N

1. En un balón volumétrico de 50 mL colocar 25 mL de agua destilada.
2. Medir en cámara de extracción de gases con una bureta 2.72 mL de ácido sulfúrico al 98% de pureza, densidad 1.84 g/mL y agregarlo al balón volumétrico.
3. Llevar a volumen con agua destilada y homogenizar.
4. Envasar en frasco ámbar con capacidad de 50 mL, debidamente etiquetado y almacenar en lugar fresco.

### **Preparación de amarillo de metilo TS.**

Especificación: Preparar una solución conteniendo 0.1 mg por mL de alcohol.

1. Pesar en balanza analítica en un vaso de precipitado de 30 mL, 10 mg de amarillo de metilo.
2. Adicionar 10 mL de alcohol y disolver con ayuda de un agitador.
3. Envasar en un frasco ámbar con capacidad de 10 mL, debidamente etiquetado y almacenar en un lugar fresco.

### **Preparación de solución de laurilsulfato de sodio.**

1. Pesar en balanza analítica 0.6 g de laurilsulfato de sodio.
2. En un balón volumétrico de 100 mL, colocar los 0.6 g de laurilsulfato de sodio, adicionar 50 mL de agua destilada y agitar hasta solubilizar.
3. Agregar 0.4 mL de ácido sulfúrico, llevar a volumen con agua destilada y homogenizar.
4. Envasar en un recipiente bien cerrado, con capacidad de 100 mL, debidamente etiquetado y almacenar en un lugar fresco.

**ANEXO N° 19.**  
**Certificado de análisis externo de control de calidad.**



**Laboratorios Especializados en Control de Calidad**

ESEBESA, S.A. DE C.V.  
 Inscripción en C.S.S.P. No. 357.

Calle San Antonio Abad No. 1965, San Salvador, El Salvador. C.A.  
 Telefax: (503)2226-5223 \* 2226-7042 \* 2235-4836 • www.lecc.com.sv • e-mail: info@lecc.com.sv

**INFORME DE ANÁLISIS**

<b>MUESTRA</b>	ALGINATO DE SODIO + CLOTRIMAZOL 2%	<b>CONTROL:</b>	49,727
<b>FORMA FARMACÉUTICA:</b>	N/A	<b>LOTE:</b>	---
<b>PROCEDENCIA:</b>	JENNIFER GUZMAN	<b>VENCE:</b>	---
<b>DESCRIPCIÓN:</b>	Cristales de forma especial de color beige.	<b>F. ANALISIS:</b>	5-8/03/10
		<b>F. EMISION:</b>	09/03/2010

**PRINCIPIOS ACTIVOS Y CONTENIDO DECLARADO:**

Por 100g:  
 Clotrimazol..... 2g

**RESULTADOS**

DETERMINACIÓN	RESULTADO	ESPECIFICACIONES	MÉTODO
Identificación de Clotrimazol	Presentó una coloración anaranjada	Presenta una coloración anaranjada	Reacción Química
Contenido de Clotrimazol por 100g	1.84g	---	Titrimétrico
% Sobre lo Rotulado	92.0%		

**OBSERVACIONES:** El informe corresponde a la muestra remitida y ensayada

Dra. Elizabeth Banegas de Salazar  
 Directora Técnica.

